

Epidemiologische Untersuchung zum Impfstatus von
Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED)
im Universitätsklinikum Jena.

Dissertation

**Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sebastian Poser
geboren am 08.02.1987 in Jena

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach (FSU Jena)

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Mathias Pletz (FSU Jena)

Dritter Gutachter: PD. Dr. med. Niels Teich (Leipzig)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.05.2015

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Aminosalicylate
AZA	Azathioprin
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CMV	Cytomegalievirus
CU	Colitis ulcerosa
D/d	Diphtherie
EBV	Epstein-Barr-Virus
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
MC	Morbus Crohn
HAV	Hepatitis-A-Virus
HB	Hepatitis B
HBV	Hepatitis-B-Virus
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HPV	Humanes Papillomavirus
IL	Interleukin
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KIM IV	Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie)
MMR	Mumps-Masern-Röteln
MTX	Methotrexat

IPV	inaktivierte Poliovakzine
RKI	Robert-Koch-Institut
6-MP	6-Mercaptopurin
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
T	Tetanus
TD	Tetanus-Diphtherie-Impfstoff
TDaP	Tetanus-Diphtherie-azellulärer Pertussis-Impfstoff
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung	3
1. Einleitung	5
1.1. Einführung	5
1.2. Wissenschaftlicher Hintergrund	7
1.2.1. Colitis ulcerosa und Morbus Crohn	7
1.2.2. Faktoren, die die Infektionsgefahr erhöhen	12
1.2.3. Schutzimpfungen	16
2. Ziele der Arbeit/Fragestellungen	19
3. Methodik	20
3.1. Datenbeschaffung	20
3.2. Einschlusskriterien	21
3.3. Ausschlusskriterien	21
3.4. Gesamtkollektiv	22
3.5. Datenanalyse und -verarbeitung	25

4. Ergebnisse	28
4.1. Auswertungen der Impfausweise	28
4.1.1. Betrachtungsaspekt: Anzahl der Impfungen	28
4.1.2. Betrachtungsaspekt: Impfstatus	29
4.1.3. Zusammenhang Impfstatus und Einnahme von Anti-TNF- α -Antikörpern	35
4.2. Auswertungen der Fragebögen	36
4.2.1. Betrachtungsaspekt: Medikation	36
4.2.2. Betrachtungsaspekt: Reisen	39
4.2.3. Betrachtungsaspekt: Impftiter	40
4.2.4. Betrachtungsaspekt: Einschätzungen durch Patienten	40
4.2.5. Betrachtungsaspekte: Impfbereitschaft und Argumentation gegen Schutzimpfungen	41
5. Diskussion	43
6. Schlussfolgerungen	62
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	64
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	71
9. Anhang	72
9.1. Fragebogen	72
9.2. Genehmigung der Ethikkommission	76
9.3. Tabellarischer Lebenslauf	77
9.4. Danksagung	78
9.5. Ehrenwörtliche Erklärung	79

Zusammenfassung

Aussagekräftige Angaben zum Impfstatus einer vergleichsweise kleinen Risikogruppe, wie Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, werden noch immer durch geringe Fallzahlen und eine lückenhafte Datenlage erschwert. Zudem fehlen Nachweise für ein in der Praxis konsequent durchgesetztes Impfprogramm, welches sich an den relativ neu formulierten Impfempfehlungen für dieses Patientenkontingent orientiert. Durch Malnutrition, erhöhtes Alter sowie Einfach- oder Kombinationstherapien mit Immunsuppressiva wird das Immunsystem der Patienten supprimiert und damit das Risiko für Infektionen erhöht.

Da aktive Impfungen effektive und kostengünstige Methoden zur Prävention gefährlicher Infektionskrankheiten darstellen und aktuelle Kenntnisse zum Impfstatus eine Erhöhung der Impfakzeptanz und eine Steigerung der Durchimpfungsrate ermöglichen können, hat sich diese Studie die epidemiologische Erfassung und Bewertung des Impfstatus von Patienten mit CED, die in der Ambulanz der KIM IV des Universitätsklinikums Jena betreut werden, zum Ziel gesetzt.

Um Gründe für das Auftreten von Impfücken evaluieren und Unterschiede in den Altersgruppen sowie denjenigen Patienten mit und ohne Immunsuppression herausarbeiten zu können, erfolgte in einem ersten Teil die Analyse der persönlichen Angaben aus dem erstellten Fragebogen. Zusätzlich wurde der Impfstatus relevanter Impfungen mittels Impfausweis erfasst und mit den aktuell bestehenden Empfehlungen verglichen. In der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena konnten im Jahr 2011 im Erfassungszeitraum von Februar bis Dezember 161 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit einer gesicherten CED für diese Studie rekrutiert werden.

Festzustellen war, dass 73 (45,3%) Patienten an Colitis ulcerosa, 87 (54,0%) Patienten an Morbus Crohn und 1 (0,7%) Patient an Colitis indeterminata erkrankt waren. Das Durchschnittsalter lag bei 42 Jahren. 73 (45,3%) CED-Patienten waren männlich. Im erfassten Kollektiv erfolgte die Therapie bei 94 (58,4%) Patienten mit mindestens einer Wirkstoffgruppe von Immunsuppressiva, 65 (40,4%) erhielten keine derartige Medikation und 2 (1,2%) Patienten machten keine Angabe hierzu.

129 (80,12%) Patienten gingen laut Fragebogenanamnese von einem ausreichenden Impfschutz aus, 76 (47,2%) Patienten gaben an, durch ihre Erkrankung einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt zu sein. Das Impfverhalten dieser Patienten wich nicht von dem derer ab, die ihre Erkrankung nicht als Risikofaktor einschätzten.

135 (83,9%) Studienteilnehmer hatten einen nachweisbaren Tetanusschutz, 130 (80,7%) erhielten in den letzten 10 Jahren eine Diphtherieimpfung. 17 (10,6%) Patienten waren vor Pneumokokken, 104 (64,6%) vor Varizellen geschützt. Im Jahr 2010 waren 76 (47,2%) gegen die saisonale Grippe geimpft worden. Von den 54 (33,5%) Patienten, die sich im Rahmen ihres Urlaubs in Gebieten mit mittlerer und hoher Infektionsgefahr für Hepatitis B aufhielten oder diese auf Grund von Risikofaktoren für sich einschätzten, hatten mehr als die Hälfte, nämlich 63%, keinen Impfschutz gegen diese Erkrankung.

85 Patienten (52,8%) äußerten, Vorbehalte in Bezug auf Impfungen zu haben, die Angst vor Nebenwirkungen und ein nicht intaktes Immunsystem wurden dabei am häufigsten genannt. 58 (68,2%) dieser 85 Patienten zählten zu den Befragten, die im Rahmen ihrer Erkrankung mit Immunsuppressiva therapiert wurden. In Bezug auf das Geschlecht und Alter konnten keine signifikanten Unterschiede in der Einstellung zu Schutzimpfungen festgestellt werden.

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass der Impfstatus der untersuchten Patientenpopulation nicht den aktuell bestehenden Empfehlungen entspricht. Die Patienten über 60 Jahre wiesen tendenziell die größten Lücken in den analysierten Impfdokumenten auf, jene mit immunsupprimierender Therapie zeigten keine höheren Impfquoten als die Patienten ohne immunsuppressive Medikation.

Weiter bestand eine Diskrepanz zwischen der Wahrnehmung der CED als Risikofaktor für Infektionskrankheiten und dem Impfverhalten. Eine große Anzahl an fehlenden Daten zu Grundimmunisierungen in den Impfdokumenten und das Vorhandensein von Patienten, die auf Grund eines fehlenden Ausweises nicht an der Studie teilnehmen konnten, weisen auf eine unzureichende Wachsamkeit in Bezug auf Schutzimpfungen hin.

Den behandelnden Ärzten kommt daher eine große Bedeutung in der Sensibilisierung für diese Thematik und der Ausräumung einer Vielzahl an Vorbehalten zu. Neben den Ärzten der gastroenterologischen Ambulanz sollte besonders der Hausarzt in die Umsetzung der Impfprogramme mit einbezogen werden, den CED-Patienten dazu motivieren und auf die Wichtigkeit der Schließung von Impflücken in seiner besonderen Situation aufmerksam machen.

1. Einleitung

1.1. Einführung

„Es ist nicht genug zu wissen, man muß auch anwenden,
es ist nicht genug zu wollen, man muß auch tun.“
(Goethe 1829)

Der Bereich evidenzbasierter gesundheitspolitischer Entscheidungen zur Impfprävention ist auf die Eruierung aktueller Daten über Inzidenz und Impfquoten angewiesen. Im Jahr 2013 wurden durch das Robert-Koch-Institut die Ergebnisse der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ veröffentlicht (Poethko-Müller und Schmitz 2013). Diese auf den Analysen der Jahre 2008 bis 2011 basierende Erhebung des Impfstatus konnte die als lückenhaft beschriebene Datenlage (Poggensee et al. 2009) zu Impfständen der Allgemeinbevölkerung in der Bundesrepublik verbessern.

Rückschlüsse auf den Impfstatus und Impferfolg von Patienten mit einer chronischen Erkrankung bleiben hingegen weiterhin durch Studien mit kleinen Patienten- und Fallzahlen sowie der Seltenheit von prospektiven randomisierten Studien zu dieser Thematik erschwert. Nicht selten beruhen Hinweise für dieses Patientenkontingent auf Expertenmeinungen, theoretischen Überlegungen und Erfahrungen immunologischer Zentren (STIKO 2005). Allgemeine Strategien und Empfehlungen zur Durchführung von Impfungen bei der Allgemeinbevölkerung existieren in umfangreichem Maße und unterliegen zudem ständigen Aktualisierungen (STIKO 2010). Bei der Erstellung und Umsetzung von Impfeempfehlungen für Patienten mit CED müssen jedoch viele verschiedene Faktoren besondere Berücksichtigung finden (STIKO 2005). An erster Stelle steht dabei die Grunderkrankung selbst. Besonders häufig wird sie zudem bei Patienten im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert, was diese Krankheit verbunden mit all ihren Konsequenzen wie Krankenhausaufenthalten, Operationen oder einer dauerhaften medikamentösen Therapie zu einem lebenslangen Wegbegleiter machen kann.

Weiter wird durch den wachsenden Einsatz von Kortikosteroiden, Immunsuppressiva und Biologica (Glaeske et al. 2010) in der Therapie von Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) das Risiko, an Infektionen zu erkranken, stark erhöht, besonders, wenn eine Mehrfachimmunsuppression erfolgt (Wasan et al. 2010, Toruner et al. 2008, Stallmach et al. 2010). Es handelt sich bei diesen beschriebenen Infektionen zum Teil um potentiell durch eine Impfung vermeidbare Infektionen.

Hingegen wird durch die Erkrankung das Spektrum der Impfkritiken durch Befürchtungen, das nicht intakte Immunsystem könne den Impfungen nicht standhalten, Schübe könnten ausgelöst und Nebenwirkungen verstärkt auftreten, erweitert (Teich et al. 2011). Die Planung von Impfungen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen stellt damit für den behandelnden Arzt eine komplexe Situation dar. Sie ist immer abhängig vom Infektionsrisiko, dem zu erwartenden Impferfolg, den womöglich erhöhten Impfrisiken und weiteren das Immunsystem zusätzlich schwächenden Faktoren (STIKO 2005).

Als Konsequenz aus diesen Erkenntnissen folgten in den vergangenen Jahren Expertenmeinungen der „European Crohn's and Colitis Organisation“ (ECCO) und die aktualisierte DGVS-Leitlinie zur Colitis ulcerosa, die sich mit ihren Empfehlungen zum Ziel gesetzt haben, die Infektionsgefahr für CED-Patienten zu reduzieren (Rahier et al. 2009, Dignass et al. 2011). Die Frage nach der Umsetzung dieser noch als neu einzustufenden Empfehlungen im Praxisalltag konnte durch Studien bis jetzt nicht umfassend geklärt werden. Damit ist die Notwendigkeit einer Datenerhebung auch zum Impfstatus von Patienten, die eine inhomogene und vergleichsweise kleine Gruppe der Allgemeinbevölkerung darstellen, gegeben. Die Ergebnisse zum Impfstatus der an CED erkrankten Studienteilnehmer in Jena bildet einen weiteren Baustein für eine anschließende Diskussion über die Durchsetzungsmöglichkeiten empfohlener Schutzmaßnahmen vor impfpräventablen Erkrankungen innerhalb dieses Patientenklientels. Die Schließung dieser Wissenslücke und Eruiierung der Gründe, sich gegen Impfungen zu entscheiden, wären als Ausgangspunkt für neue Aufklärungsstrategien nutzbar.

1.2. Wissenschaftlicher Hintergrund

1.2.1. Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Definition

Unter chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen versteht man wiederkehrende (rezidivierende) oder konstante entzündliche Erkrankungen des Darms. Die beiden wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind die Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) und die Colitis ulcerosa.

Der Morbus Crohn (MC) ist eine segmental auftretende chronische Entzündung aller Darmwandschichten. Vorkommen kann diese diskontinuierliche Entzündung vom Mund bis zum Anus in jedem Abschnitt des Gastrointestinaltraktes. Am häufigsten ist sie im terminalen Ileum und proximalen Kolon lokalisiert.

Bei der Colitis ulcerosa (CU) liegt eine auf den Dickdarm begrenzte chronische Entzündung der Schleimhaut vor, die an den betroffenen Stellen kontinuierlich flache Ulzerationen bildet (Hahn et al. 2013).

Epidemiologie

Der Beginn beider Erkrankungen liegt vorwiegend im jüngeren Erwachsenenalter, zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Der bei MC festgestellte zweite Altersgipfel der Manifestation um das 60. Lebensjahr lässt sich nach neueren Erkenntnissen bei CU nicht mehr erkennen (Ott et al. 2006). Die Lebenszeitprävalenz, die das Auftreten der Erkrankung in der bis zum Erhebungszeitpunkt verstrichenen Lebenszeit misst, liegt in westlichen Industrienationen bei 0,5%, die Inzidenz der CED-Erkrankung gilt als ansteigend (Lütke 2011). In der Literatur wird ein Nord-Süd-Gefälle mit einem häufigeren Auftreten der CED in skandinavischen Ländern beschrieben, Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (Rösch 2009).

Ätiologie und Pathogenese

Auch wenn die Ätiologie beider Erkrankungen als nicht vollständig geklärt gilt, geht man bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen von einer genetischen Prädisposition aus. Exogene Umwelteinflüsse sollen die dadurch entstehenden dysregulierten immunologischen Prozesse und Störungen der intestinalen Barrierefunktion weiter verstärken (Kucharzik 2012).

Die genetische Prädisposition spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung der CED und spiegelt sich wider in einer familiären Häufung der Erkrankung bei ca. 10% der Patienten (Orholm et al. 1991) und einer hohen Konkordanz von 50-60% bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen (Thompson et al. 1996, Kucharzik 2012).

In den vergangenen Jahren erfolgte eine Identifizierung von sogenannten Suszeptibilitätsgenen wie NOD 2 (CARD 15), ATG16L1-Gen, DLG5-Gen und dem Interleukin-23-Rezeptor Gen. Als erstes unter ihnen wurde das auf dem Chromosom 16 lokalisierte NOD 2 beschrieben, welches zu der Gruppe von proteinkodierenden Genen gehört, die von großer Bedeutung für die Abwehr von Pathogenen ist (Hugot et al. 2001). Eine Mutation dieses Gens hat somit eine Störung der angeborenen Immunantwort zur Folge (Kucharzik 2012). Insgesamt sind aktuell mehr als 160 verschiedene genetische Alterationen bei CED beschrieben worden.

Umweltfaktoren sollen nicht nur maßgeblich an der Ausbildung einer CED-Erkrankung beteiligt sein, auch ihr klinischer Verlauf wird durch sie beeinflusst. Dem zugrunde liegen sollen eine Veränderung der im Darm vorhandenen Bakterienflora, eine Beeinflussung der physiologischen Barrierefunktion des Darms und eine herabgesetzte Immunantwort. In diesem Zusammenhang werden in der Literatur Tabakkonsum, Appendektomien, Antibiotikatherapien, orale Kontrazeption sowie Nicht-steroidale-Antirheumatika (NSAR) genannt (Blumberg 2009, Kucharzik 2012).

Der Tabakkonsum nimmt als exogener Faktor die größte Bedeutung bei der Erkrankung mit MC ein. Die Vermutung, dass das Rauchen in Zusammenhang mit dem Befallsmuster von Dünn- und Dickdarm zu bewerten ist, basiert auf den Studienerkenntnissen, die ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Morbus Crohn (Mahid et al. 2006), bei Colitis ulcerosa jedoch einen protektiven Effekt (Hanauer 2006) durch Nikotinkonsum nachwiesen.

Basierend auf der Hypothese, dass ein gestörtes Zusammenspiel des intestinalen Immunsystems und der mikrobiellen Darmflora vorliegt, sind auch immunologische Faktoren entscheidend für die Pathogenese der CED (Schreiber 2009). Während bei gesunden Patienten eine physiologische Toleranz gegenüber oral aufgenommenen Antigenen besteht, die eine Immunantwort des intestinalen Immunsystems gegen Darminhalt verhindert, ist die Unterdrückung der Entzündungsreaktion bei CED gestört. Unkontrollierte Entzündungen des Magen-Darm-Traktes sind die Folge. Beim Gesunden rasch limitiert, um Gewebeschäden einzuschränken, kommt es bei der entzündlichen Darmerkrankung als Reaktion auf eine Infektion zur Aktivierung einer Entzündungskaskade mit gestörter epithelialer Zytokin- und Chemokinproduktion (Kucharitz 2009).

Beispielsweise sorgen Toll-like-Rezeptoren (TLR) wie TLR 4, die bei Patienten mit CU und MC in den Zellen der Lamina propria vermehrt exprimiert werden, über Signaltransduktionswege für eine gesteigerte Produktion inflammatorischer Zytokine (Vamadevan et al. 2010). Dieser Effekt wird durch das Missverhältnis von proinflammatorischen CD4-positiven Zellen und regulatorischen T-Zellen verstärkt (Blumberg 2009). Unter anderem wird das durch Th2-Zellen gebildete IL-13 für die veränderte Immunantwort der Colitis ulcerosa verantwortlich gemacht. Es verursacht Epithelzellapoptose und ruft Veränderungen der „tight junctions“ hervor (Targan und Karp 2005). Hingegen wird eine verstärkte Aktivierung von Th1- und Th17-Zellen mit vermehrter Sezernierung proinflammatorischer Zytokine wie IL-2, IL-12, TNF- α und Interferon- γ bei Morbus Crohn beobachtet (Fujino et al. 2003, Blumberg 2009). Hier sorgt eine Reduktion der protektiven, antimikrobiellen Defensin- und Mukussynthese auf Grundlage verminderter Genexpression für eine veränderte intestinale Permeabilität, die einen Marker für die Barrierefunktionsstörung bei CED darstellt (Kucharitz 2009, Holtmann und Neurath 2009).

Aus diesem Ätiopathogenesemodell der entzündlichen Darmerkrankung resultieren die auf Seite 12-15 beschriebenen therapeutischen Ansatzpunkte.

Klinik und Morphologie

Beide Krankheitsbilder weisen unterschiedliche Leitsymptome auf, dabei zeigt sich die Ausprägung und Art der Symptomatik immer abhängig vom Aktivitätsgrad der Erkrankung (Hahn et al. 2013).

Morbus Crohn

Die typischen Symptome eines MC-Patienten sind breiig-schleimige Durchfälle, die nicht blutig sind, über mehrere Wochen anhalten und von kolikartigen Unterbauchschmerzen begleitet werden. Auch abhängig von Lokalisation und der Akuität der Entzündung sind Flatulenzen, eine schleichende Gewichtsabnahme und subfebrile Temperaturen vorherrschend. Extraintestinale Symptome sind bei Patienten mit MC keine Seltenheit. Am häufigsten wird eine Gelenkbeteiligung in Form von Arthralgien, Arthritiden und Spondylarthropathien beschrieben. Eine Beteiligung von Auge, Leber und Gallengängen zeigt sich in einer anterioren Uveitis, einer Episkleritis und der primär sklerosierenden Cholangitis.

Die Perikarditis, Vaskulitis sowie chronische Bronchitis stellen weitere extraintestinale Manifestationen dar. An der Haut zeigt sich die Erkrankung als Erythema nodosum und Pyodermagangränosum, beide treten vor allem im akuten Schub auf.

Als Folgeerkrankungen der entstehenden Malabsorption sind Wachstumsstörungen im Kindesalters sowie verschiedenste Mangelerscheinungen (Vitamin-, Mineral-, Eisenmangel) und das Gallensäure-Verlustsyndrom zu nennen (Duchmann 2009).

Bei der Erkrankung mit MC kann der gesamte Gastrointestinaltrakt des Patienten mit einbezogen sein. Das terminale Ileum und Kolon sind die am häufigsten betroffenen Regionen, von denen ausgehend sich die Entzündung diskontinuierlich analwärts ausbreitet. Das Befallsmuster wird als segmental beschrieben, dabei liegen zwischen der gesunden Schleimhaut befallene Abschnitte, sogenannte „skiplesions“.

Mikroskopisch zeigen sich Epitheloidzellgranulome in 20-40% der Fälle, die pathognomonisch für den MC sind und typischerweise begleitet von einer Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten auftreten. Im Spätstadium kann es zu fibrotischen Wandverdickungen kommen. Durch die Beteiligung aller Wandschichten und des umliegenden Gewebes wird das durch die ödematöse Schleimhaut und die gebildeten Fissuren geprägte makroskopische Bild der Erkrankung als „Pflastersteinrelief“ beschrieben. Scharf begrenzte unregelmäßige längliche Ulzerationen bilden die Form sogenannter „Schnecken Spuren“ (Rösch 2009).

Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa stehen blutig-schleimige Durchfälle als Leitsymptome im Vordergrund (Rösch 2009). Der Patient gibt typischerweise Schmerzen im linken Unterbauch an, die häufig kolikartigen Charakter haben (Tenesmen). Erschöpfung, Leistungsminderung, Gewichtsabnahme und Hypalbuminämie stellen bei schwer betroffenen Patienten häufig auftretende systemische Symptome dar (Göke 2009). Extraintestinale Manifestationen treten auch bei CU, im Vergleich jedoch seltener als beim MC auf (Duchmann 2009).

Mukosa und Submukosa betreffend breitet sich die Entzündung am häufigsten und ausgeprägtesten vom Rektum her aus. Bei der einen Hälfte der Patienten bleibt die Entzündung auf diesen Darmabschnitt beschränkt, bei der anderen Hälfte breitet sie sich kontinuierlich nach proximal aus.

Kryptenabszesse, Becherzellschwund und eine Dysplasie der Epithelzellen prägen das mikroskopische Bild der CU. Die Schleimhaut erscheint makroskopisch diffus gerötet und neigt zu Spontan- und Kontaktblutungen. Eine Abflachung des Schleimhautreliefs kann im Krankheitsverlauf zu einem völligen Verlust von Krypten und Haustren führen (Rösch 2009).

1.2.2. Faktoren, die die Infektionsgefahr erhöhen

Das Alter

Neben immunsuppressiver Therapie, Operationen, Malnutrition und Begleiterkrankungen spielt ein hohes Alter bei der Risikoerhöhung für opportunistische Infektionen eine entscheidende Rolle (Weismüller 2011, Dignass et al. 2011, Toruner et al. 2008). Als Grund dafür werden Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems genannt, die durch eine Reduktion der B-Zellproliferation und Interaktion mit CD40 eine verringerte Antikörperbildung bedingen (Siegrist und Aspinall 2009, Grubeck-Loebenstein 2010). In den Ausführungen von Toruner et al. wurde die Gefahr für CED-Patienten über 50 Jahre, an einer Infektion zu erkranken, dreifach höher eingeschätzt als für Patienten unter 24 Jahren (Toruner et al. 2008).

Die medikamentöse Therapie

Bei einer medikamentösen Behandlung der CED muss grundsätzlich zwischen der Therapie eines akuten Schubes und einer Remissionserhaltung unterschieden werden. Die Therapie beider Erkrankungen weicht in diesem Punkt nicht grundlegend voneinander ab und wird in den Abbildungen 1 und 2 (Lütke 2011) auf der folgenden Seite schematisch dargestellt.

Die zur Entzündungshemmung eingesetzten 5-ASA-Präparate (z.B. Mesalazin, Sulfasalazin) werden aktuell durch Glukokortikoide (z.B. Budesonid, Prednison), Azathioprin/6-Mercaptopurin (AZA/6-MP), Biologika, darunter besonders Anti-TNF- α -Antikörper sowie Methotrexat und Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus ergänzt (Dignass et al. 2011, Lütke 2011). All diese Medikamente, ausgenommen 5-ASA-Präparate, wirken immunsupprimierend (teilweise dosisabhängig), unterdrücken also die körpereigenen Abwehrkräfte. Neben der gleichzeitigen Supprimierung der Infektabwehr und der Immunantwort gegen allogene Gewebe, behindern sie die normale Zellproliferation, wirken damit unspezifisch. Die Folge ist eine Vergesellschaftung der Immunsuppressionstherapie mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie schweren Infektionen, Malignomen und metabolischen Knochenerkrankungen (Holländer et al. 2006).

Erreger, die unter physiologischen Bedingungen keine Infektion hervorrufen würden, können unter Immunsuppressionstherapie leichter zu einer Infektionskrankheit führen (Dignass et al. 2011). Diese als opportunistisch zu bezeichnenden Infektionen sind schwerer festzustellen, verbunden mit einer signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist ihre umfangreiche Behandlung zudem auf das Wissen von Fachärzten angewiesen (Viget et al. 2008).

Viele der unter Immunsuppression aufgetretenen Infektionen sind mit der Einnahme von Glukokortikoiden, AZA/6-MP, MTX, Ciclosporin und Anti-TNF- α -Antikörpern assoziiert. Auch wenn davon auszugehen ist, dass dieser Effekt teilweise auf ihrem eigentlichen Wirkmechanismus beruht (Aberra und Lichtenstein 2005), haben sich diese Substanzen bei der Behandlung der CED bewährt (Feagan et al. 2008, Casellas et al. 2007) und werden im Folgenden kurz vorgestellt.

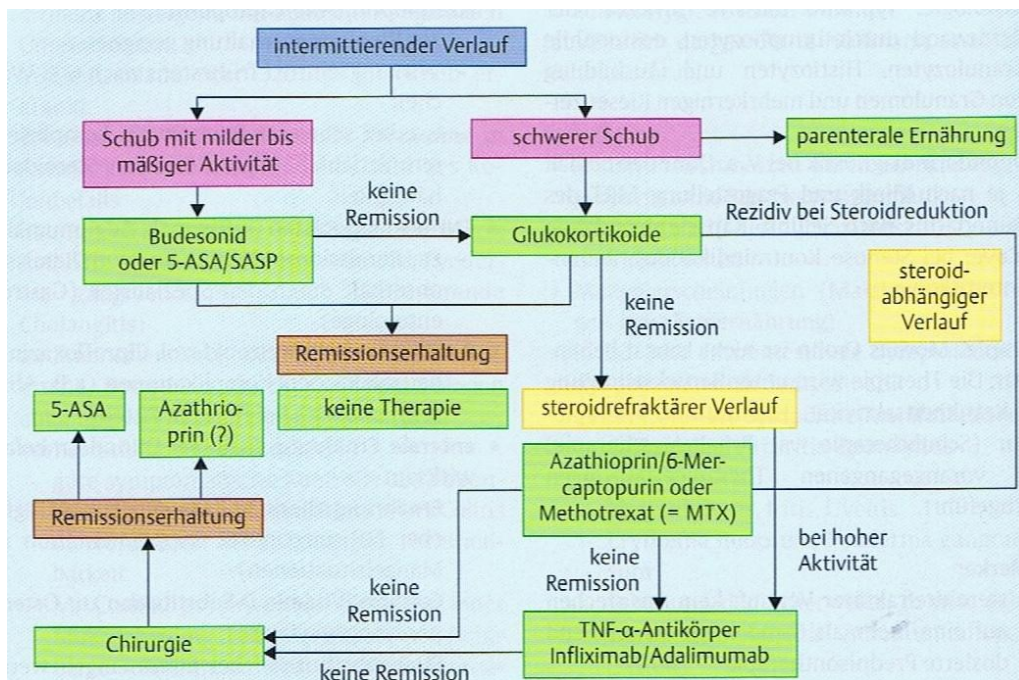


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Therapieansätze für Morbus Crohn (Lütke 2011)

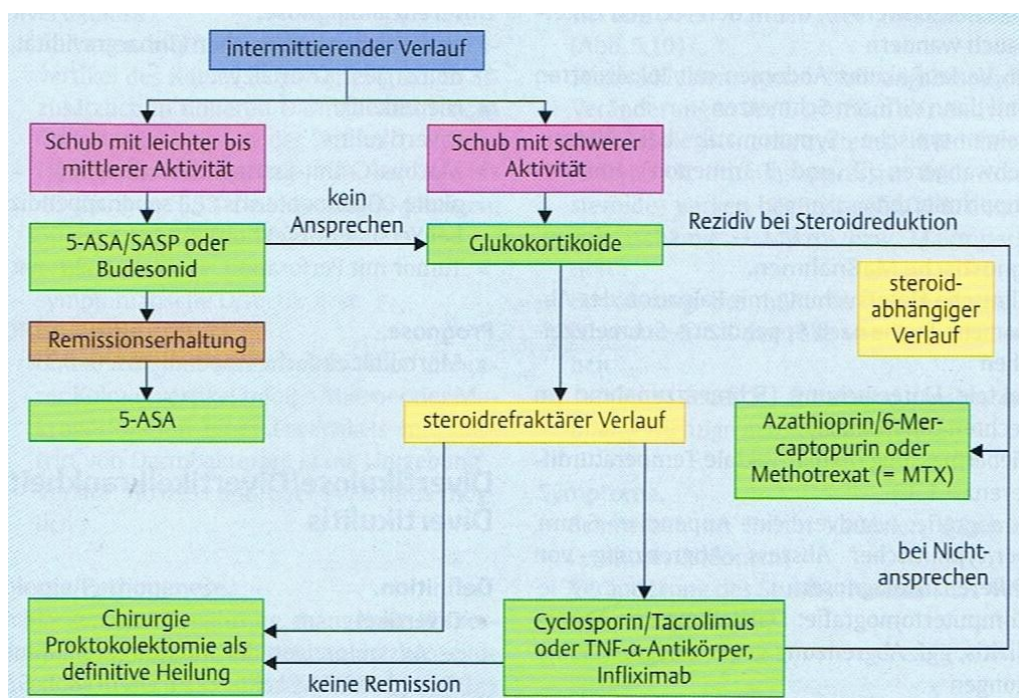


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Therapieansätze für Colitis ulcerosa (Lütke 2011)

Glukokortikoide

Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Inhibierung der Gentranskription proinflammatorischer Zytokine, was unter anderem zu einer verminderten Phagozytenfunktion neutrophiler Granulozyten und Monozyten führt, die Migration von Leukozyten sowie die Funktion der T-Zellen limitiert (Holländer et al. 2006). Eine Studie von Toruner et al. stellte unter 100 CED-Patienten mit beschriebenen Infektionserkrankungen fest, dass Kortikosteroide mit einem gehäuftem Auftreten von Candida Spezies assoziiert waren (Toruner et al. 2008). Das Ausmaß der Immunmodulation ist besonders bei der Einnahme von Glukokortikoiden von der Dosis und der Einnahmedauer abhängig. Eine starke Komprimierung des Immunstatus wurden durch die Einnahme von Tagesdosen über 20 mg Prednisolon länger als 2 Wochen festgestellt (Jong und Freedman 2010). Kumulative Dosen unter 500mg bzw. Tagesdosen von weniger als 10 mg sind hingegen nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert (Stuck et al. 1989).

Immunsuppressiva erster Wahl – Azathioprin und 6-Mercaptopurin

Das zu den Thiopurinanaloga gehörende AZA wird im menschlichen Körper zu 6-Mercaptopurin abgebaut, die immunsuppressive Wirkung seiner Metabolite wird dabei durch die Apoptose von T-Lymphozyten erreicht (Tiede et al. 2003). Zudem ist laut Toruner et al. eine durch AZA induzierte Leukopenie zum einen Prädiktor für die Wirkstärke der Metabolite, zum anderen besteht ein Zusammenhang zwischen Grad der verminderten Lymphozytenzahl und dem Infektionsrisiko (Toruner et al. 2008). Im Zusammenhang mit der Einnahme von AZA waren gehäuft virale Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV), dem Cytomegalivirus (CMV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV) beobachtet worden (Esteve et al. 2004, Aberra und Lichtenstein 2005, Toruner et al. 2008).

Immunsuppressiva zweiter Wahl – Calcineurininhibitoren und Methotrexat

Zu den Calcineurininhibitoren gehört unter anderem Ciclosporin A, welches das IL-2 abhängige Wachstum von T-Zellen blockiert und Tacrolimus, ein aus Pilzen gewonnener Makrolid, der ebenfalls über die Hemmung von Calcineurin wirkt (Holländer et al. 2006).

Die bei MC etablierte Gabe des Folsäureinhibitors Methotrexat sorgt für die Hemmung der DNA-Synthese, führt zur Verminderung der Funktionsfähigkeit von B- und T-Lymphozyten und reduziert die Bildung von IL-1. Seine Wirkweise wird beim aktiven Schub und der Remissionserhaltung genutzt (Manns 2011).

Anti-TNF- α -Antikörper

Neben dem Einsatz bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen finden Anti-TNF- α -Antikörper auch bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen Verwendung (Teich et al. 2012) und haben sich dort als wirksame Behandlungsoption bewährt (Diel et al. 2009). Die nach Versagen oder nicht zufriedenstellendem Ansprechen der Basistherapie eingesetzten Anti-TNF- α -Antikörper blockieren das entzündungsfördernde Zytokin TNF- α , welches bei der CED verstärkt gebildet wird. Auf diese Weise können Entzündungsprozesse gehemmt und langfristig auftretende Strukturschäden des Darms verhindert werden (Kucharzik 2012).

Bei Diagnose einer CED, spätestens vor Einsatz einer Therapie mit Anti-TNF- α -Antikörpern wie Infliximab ist die Testung auf eine latente oder aktive Tuberkulose entscheidend (Dignass et al. 2011, Pache et al. 2009). Dazu sollten durch den Arzt der Kontakt mit infizierten Personen, Aufenthalte in Endemiegebieten für Tuberkulose und womöglich durchgeführte Tuberkuloseimpfungen anamnestisch eruiert werden (Viget et al. 2008). Diese Maßnahmen sind erforderlich, denn in mehreren Studien konnte der Beweis erbracht werden, dass bei der Einnahme von Anti-TNF- α -Antikörpern das Risiko einer granulomatösen Infektion wie Tuberkulose oder Listeriose steigt (Bakleh et al. 2005, Keane et al. 2001, Toruner et al. 2008). Vonkemann et al. wiesen dazu einen starken Zusammenhang von Varizellen-Infektionen und der Einnahme von Anti-TNF- α -Antikörpern nach (Vonkeman et al. 2004).

Eine von Infliximab ausgehende Erhöhung der Mortalitätsrate in Bezug auf andere Immunsuppressiva konnte nicht nachgewiesen werden (Lichtenstein et al. 2006, Toruner et al. 2008). Beschrieben wurde jedoch eine signifikante Risikoerhöhung bei der gemeinsamen Kombination mit AZA/6-MP und Glukokortikoiden (Toruner et al. 2008).

Durch die Medikation entwickelt sich letztlich ein therapieinduzierter immun-kompromittierender Status, der bei der Einnahme von Kortikosteroiden und AZA als Einzelpräparat eine zwei- bis dreifache Risikoerhöhung für Infektionen im Vergleich zu Unmedizierten bedeutet. Eine Kombination aus mehreren immunsuppressiven Medikamenten lässt mit Hinzunahme jedes weiteren Präparats das Risiko einer reduzierten Infektionsabwehr deutlich steigen, besonders wenn Glukokortikoide oder Calcineurininhibitoren einen Bestandteil der Therapie darstellen (Lichtenstein et al. 2006, Toruner et al. 2008).

1.2.3. Schutzimpfungen

Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) erteilt gemäß dem Paragraphen 20, Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) Empfehlungen zu Impfungen und anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe (STIKO 2010).

Für die aktive Impfung stehen aktuell zwei Arten von Vakzinen (Impfstoffen) zur Verfügung, deren Gemeinsamkeit in der Induktion einer körpereigenen Immunantwort liegt. Zu den Totvakzinen, die aus abgetöteten Erregern oder Erregerbestandteilen bestehen, gehören die Immunisierungen gegen Tetanus (T), Diphtherie (D/d), Pertussis (P), *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib), Poliomyelitis (IPV), Pneumokokken, Hepatitis B (HB), Meningokokken, humane Papillomaviren (HPV) und Influenza. Lebendvakzine, die bei der Impfung gegen Mumps, Masern, Röteln (MMR) und Varizellen eingesetzt werden, enthalten abgeschwächte, noch vermehrungsfähige Bestandteile von Viren oder Bakterien, die bereits durch eine einzelne Impfung zu einer lebenslangen Immunität führen können. Die Fähigkeit, einen deutlich besseren Schutz als Totimpfstoffe zu erzielen, birgt für Patienten mit Immundefekten die potenzielle Gefahr einer Impfkrankheit, das heißt Ausbruch der Erkrankung, gegen welche die Impfung gerichtet ist (Jilg 2010).

Der Zeitpunkt der Impfungen unter der Behandlung mit Immunsuppressiva spielt aus diesem Grund eine große Rolle. Das bestmögliche Zeitfenster für die Verwendung von Lebend- und Totimpfstoffen bei Patienten mit CED stellen die drei Monate vor Beginn einer immunsupprimierenden Therapie dar. Daher sollte bereits kurz nach der Diagnosesicherung einer CED der Impfstatus der Patienten überprüft und gegebenenfalls ergänzt und damit vervollständigt werden. Da die Durchführung aller Impfungen mit Lebendimpfstoff unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva kontraindiziert ist, sollte die MMR-Impfung nicht unter 6 Wochen, der Schutz vor Herpes zoster und die Varizellenimpfung nicht unter 1-3 Monaten vor Beginn einer solchen Therapie durchgeführt werden (Wasan et al. 2010). Erst ein Monat nach der Therapie mit Kortikoiden bzw. drei Monate nach Beendigung einer medikamentösen Behandlung mit Purinanaloga, Methotrexat, Anti-TNF- α -Antikörpern und Calcineurininhibitoren ist von einer nahezu kompletten Eliminierung der eingesetzten Substanz aus dem Körper und einer Wiederherstellung des kompetenten Immunschutzes auszugehen. Die Verwendung eines Lebendimpfstoffes kann dann erfolgen. Grundlage für diese Empfehlungen sind neben pharmakologischen Aspekten auch theoretische Überlegungen (Weismüller 2011, Sands et al. 2004, Rahier et al. 2010).

Die in den Tabellen 1-3 dargestellten Empfehlungen für CED-Patienten richten sich im Wesentlichen nach den von der STIKO formulierten „Hinweisen für Patienten mit Immundefizienz“ und Impfempfehlungen der ECCO und DGVS-Leitlinien zur CU (STIKO 2005, STIKO 2010, Teich et al. 2011, Rahier et al. 2009, Dignass et al. 2011, Weismüller 2011).

Tabelle 1: Impfungen, die vor Beginn einer Immunsuppressionstherapie erfolgen sollten

Tetanus/ Diphtherie	Totimpfstoffe	Auffrischungsimpfung alle 10 Jahre, evtl. Nachholimpfung ¹
Pertussis	Totimpfstoff	Fällige Td-Impfung einmalig als TdaP- bzw TdaP-IPV-Kombinationsimpfung ²
Poliomyelitis	Totimpfstoff	eventuell Nachholimpfung(en) ³
Hepatitis B	Totimpfstoff	Hepatitis B - Serologie vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie 3 Impfungen bei seronegativen CED-Patienten, Sicherung des Impferfolgs mindestens 1 Monat nach der letzten Impfung, ggf. zusätzliche Boosterung Antivirale Therapie falls Hbs-AG positiv, nach 2 Wochen Wartezeit Beginn einer immunmodulatorischen Therapie möglich, fortzusetzen während und 3 Monate nach der Therapie
Varizellen Zoster	Lebendimpfstoff	Bei Erwachsenen mit unsicherer Impfanamnese Bestimmung Antikörper-Titer 2 Impfungen im Abstand von 6 Wochen bei seronegativen Patienten, mindestens 4 Wochen vor Einleitung einer Immunsuppressionstherapie Stand 2010: keine Impfempfehlung für Zoster-Impfstoff
Masern Mumps Röteln	Lebendimpfstoffe	Verwendung trivalenter Vakzine gegen Mumps, Masern, Röteln Mindestens 6 Wochen vor Einleitung einer Immunsuppressionstherapie Bei Erwachsenen mit unsicherer Impfanamnese IgG-Antikörper-Bestimmung sinnvoll Einmalige Masernimpfung bei allen nach 1970 geborenen ungeimpften bzw. in der Kindheit nur einmal geimpften Patienten bzw. bei unklarem Impfstatus Zweimalige bzw. einmalige Impfung gegen Röteln für alle ungeimpften Frauen, Frauen mit unklarem Impfstatus, bzw. einmal geimpften Frauen im gebärfähigen Alter
Influenza	Totimpfstoff	Jährlich im Spätsommer/Herbst
Pneumokokken	Totimpfstoff	Impfung mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff ggf. Wiederholung aller 5 Jahre ⁴
Humanes Papillomavirus	Totimpfstoff	3 Impfdosen bei jungen Frauen von 12-17 Jahren
Haemophilus influenzae	Totimpfstoff	bei Asplenie und immunsupprimierten Kindern

¹Nachholimpfung(en) bei fehlender bzw. unvollständiger Grundimmunisierung; ²ein einzelner Keuchhustenimpfstoff steht nicht zur Verfügung; ³Nachholimpfung(en) bei fehlender bzw. unvollständiger Grundimmunisierung oder fehlender einmaliger Auffrischungsimpfung nach vollständiger Grundimmunisierung; ⁴Wiederholungsimpfung nach 5 Jahren in Erwägung ziehen bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. chronischen Nieren-Krankheiten/nephrotischem Syndrom

Tabelle 2: Impfungen, die während einer Immunsuppressionstherapie empfohlen sind

Influenza	Jährlich im Spätsommer/Herbst
Pneumokokken	Impfung mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff ggf. Wiederholung aller 5 Jahre
Humanes Papillomavirus	3 Impfdosen bei jungen Frauen von 12-17 Jahren Einsatz auch bei immunsupprimierten Frauen > 17 Jahren diskutiert
Hepatitis A	Impfung nach Angaben des Herstellers, serologische Vortestung nach epidemiologisch/anamnestischen Aspekten CED allein gilt nicht als medizinische Indikation ggf. Kombinationsimpfstoff HAV/HBV verwenden
Hepatitis B	3 Impfdosen, dann Bestimmung Anti-Hbs-Antikörper, ggf. zusätzliche Boosterung notwendig
Haemophilus influenzae Serotyp B	bei Asplenie und immunsupprimierten Kindern

Tabelle 3: Reiseimpfungen für immunkompromittierte Patienten

Hepatitis A	Totimpfstoff	bei Reisen in Endemieländer Impfung seronegativer Patienten ggf. Kombinationsimpfstoff HAV/HBV verwenden
Typhus	Totimpfstoff	bei Reisen in Endemieländer
Tollwut	Totimpfstoff	bei Reisen in Endemieländer
Cholera	Totimpfstoff	bei Reisen in Endemieländer oder Ländern mit unhygienischen Lebensbedingungen
Meningokokken	Totimpfstoff	bei Reisen in Gebiete mit hoher Prävalenz eine Impfung mit konjugiertem MenV-Impfstoff, gefolgt von einer Impfung mit 4-valentem PS-Impfstoff im Abstand von 6 Monaten in Analogie zur Pneumokokkenimpfung indiziert
FSME	Totimpfstoff	bei Reisen oder dauerhaftem Leben in Risikogebieten
Gelbfieber	Lebendimpfstoff	unter Immunsuppression kontraindiziert
Tuberkulose	Lebendimpfstoff	unter Immunsuppression kontraindiziert, nicht mehr empfohlen

Die Datenlage zur Wirksamkeit von Reiseimpfungen bei Immundefizienz zeigt sich als stark begrenzt. Allgemein sehen die Empfehlungen vor Reiseantritt eine Einholung spezieller Impfeempfehlungen für das zu bereisende Land durch den CED-Patienten vor. Die Notwendigkeit eines Auslandsaufenthalts ist gerade unter immunsuppressiver Therapie abzuwägen, jedoch nach Beratung durch den Arzt und Vervollständigung des Impfstatus kein Grund für den Ausschluss einer Reise. Als unbedenklich gelten die Impfungen von Hepatitis A und FSME sowie Totimpfstoffe gegen Typhus und Poliomyelitis (Rahier et al. 2010). Die Impfung gegen Gelbfieber ist wegen der Verwendung eines Lebendimpfstoffs während der immunsuppressiven Therapie kontraindiziert (STIKO 2005, Jong und Freedman 2012).

2. Ziele der Arbeit/Fragestellungen

Im Rahmen der Grundlagenrecherche zu dieser Studie stellten sich folgende Fragen:

1. Ist das Infektionsrisiko unter einer Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten erhöht?
2. Steigt die Gefahr einer Infektion bei Kombination mehrerer immunsupprimierender Präparate? und
3. Wie verhält sich die Impfantwort bei Patienten unter immunmodulierender Therapie, besteht ein erhöhtes Impfrisiko und lässt sich ein optimaler Zeitpunkt für eine Impfung festlegen?

Auf Grundlage dieser Überlegungen und der Vorgaben der ständigen Impfkommission ließen sich folgende Hypothesen formulieren:

- 1. Der Impfstatus der an CED erkrankten Patienten des Uniklinikums Jena entspricht den Vorgaben der ständigen Impfkommission.**
- 2. Es zeigen sich Unterschiede im Impfstatus von Patienten verschiedener Altersgruppen sowie von Patienten mit und ohne Immunsuppressionstherapie.**
- 3. Ein Auslandsaufenthalt mit Expositionsrisiko für Hepatitis A und B bringt eine erhöhte Impfquote mit sich.**
- 4. Es bestehen Vorbehalte, die Patienten mit einer CED dazu veranlasst, sich nicht impfen zu lassen.**
- 5. Es besteht keine Diskrepanz zwischen persönlicher Risikowahrnehmung der Befragten und Einschätzung des eigenen Schutzes sowie dem tatsächlichen Impfstatus.**

Das Ziel der Hypothesenbelegung oder -widerlegung soll durch die Bewertung des Impfstandes auf Grundlage der Fragebogen- und Impfausweisanalyse erreicht werden. Auf diese Weise soll die vorliegende Studie einen Überblick der Impfquoten ermöglichen, dafür Unterschiede in Alter und Therapie untersuchen. Angegebene Auslandsaufenthalte und Empfehlungen zu Reiseimpfungen für diese Patienten sollen ebenfalls mit in die Diskussion einfließen.

3. Methodik

3.1. Datenbeschaffung

Die Diagnosestellung bei den befragten Patienten wurde auf Grundlage der Klinik, endoskopischer, histologischer und laborchemischer Befunde durch den behandelnden Arzt vorgenommen. Die Aufnahme der 161 Patienten mit CED, die in der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Jena erfasst, sind erfolgte im Zeitraum zwischen Februar und Dezember 2011. Es wurden insgesamt 518 an der Uniklinik Jena registrierte Patienten mit CED kontaktiert. Die Bereitstellung der Kontaktdaten wurde durch eine bereits an der Universitätsklinik durchgeführten Studie zur Schweinegrippeimpfung gewährleistet. 375 Patienten konnten durch vorliegende Adressen persönlich angeschrieben werden. Per Post erhielten sie eine Aufklärung über den Hintergrund der Studie, den erstellten Fragebogen und eine zu unterschreibende Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme. Im Vorfeld wurde die Genehmigung der Ethikkommission und der Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Jena eingeholt (siehe Anhang Seite 76).

Um eine größere Probandenzahl zu sichern, wurden 273 Patienten eine Woche vor ihrem Vorstellungstermin angerufen, über die Studie und die Bedingungen für eine Teilnahme informiert. Auch neue Patienten, die noch nicht in der vorhandenen Adressenliste aufgeführt waren, erhielten bei ihrem Termin in der Ambulanz einen Fragebogen und wurden im Voraus telefonisch um das Mitbringen ihrer Dokumente gebeten. Für eine erfolgreiche Teilnahme an der Studie mit analysierbaren Daten wurden von jedem Patienten ein ausgefüllter Fragebogen und die Kopie des Impfausweises benötigt. Beide Dokumente konnten von 161 Patienten vorgelegt werden. 17 der kontaktierten Studienteilnehmer gaben an, keinen Impfausweis zu besitzen, 6 Patienten konnten bei ihrem Termin keinen Nachweis über ihre Impfungen vorzeigen und 1 Patient füllte keinen Fragebogen aus. Alle 24 Patienten konnten aus den genannten Gründen nicht an der Studie teilnehmen. Der Impfausweis wurde vom Pflegepersonal kopiert und dann für die elektronische Auswertung mit dem ausgefüllten Fragebogen bereitgestellt. Abbildung 3 stellt in einer Übersicht die Zusammensetzung des Gesamtkollektivs dar.

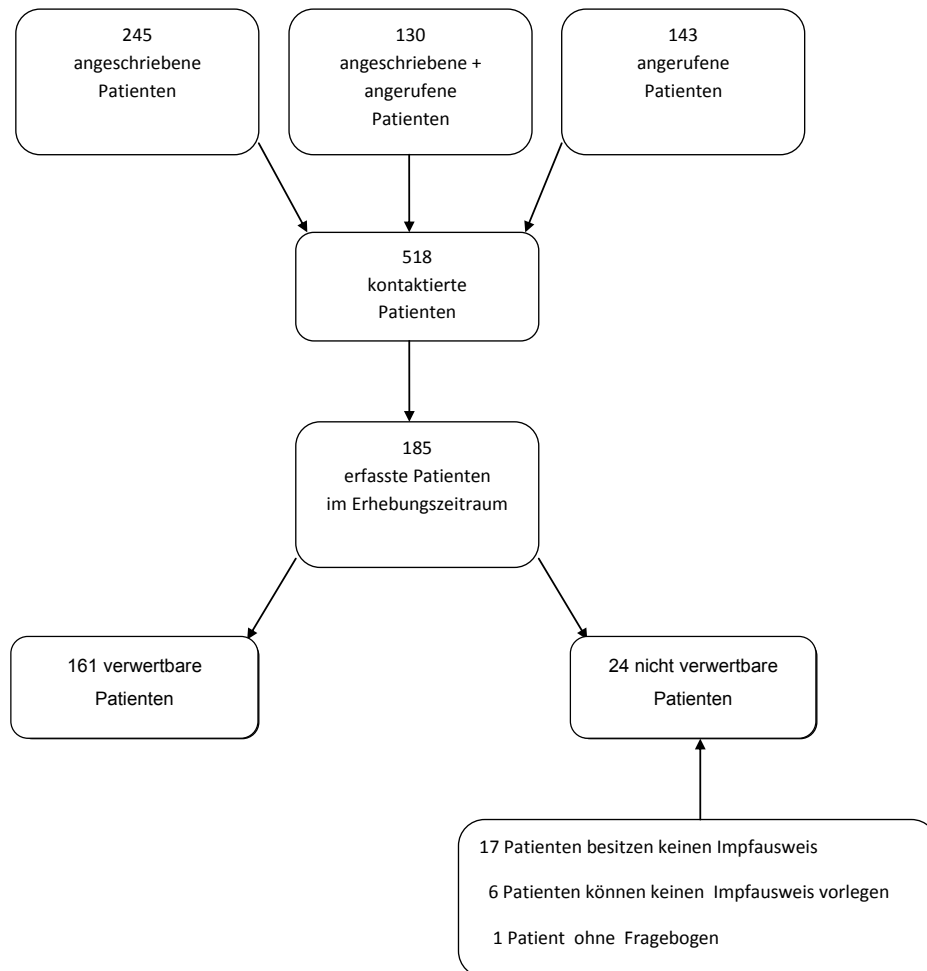


Abbildung 3: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

3.2. Einschlusskriterien

Das Studienprotokoll sah als Einschlusskriterien alle Patienten vor, die ein Alter von mindestens 18 Jahren hatten, nachweislich an einer CED erkrankt waren und in der Ambulanz für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Jena betreut wurden.

Dabei konnten nur diejenigen Patienten in die Studie aufgenommen werden, die im Erhebungszeitraum einen Vorstellungstermin hatten und sowohl einen Impfausweis als auch einen ausgefüllten Fragebogen vorlegen konnten.

3.3. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten oder bei denen die CED-Erkrankung nicht als gesichert galt.

3.4. Gesamtkollektiv

Die Diagnosen-, Geschlechts- und Altersverteilungen des Gesamtkollektivs aus 161 Patienten stellen sich folgendermaßen zusammen.

Diagnosen

Die Patienten konnten drei Gruppen zugeordnet werden. Registriert wurden wie in Abbildung 4 dargestellt, 73 (45,3%) Patienten mit der Diagnose Colitis ulcerosa, 87 (54%) hatten einen gesicherten Morbus Crohn. Bei einem Patienten konnte keine genaue Zuordnung zu den beiden Krankheitsbildern erfolgen (Colitis indeterminata).

Die mittlere Krankheitsdauer betrug 11,9 Jahre, das Maximum lag bei 50 Jahren, das Minimum bei unter einem Jahr.

Laut Angaben aus dem Fragebogen wurde auf Grund der CED bei 55 (34,2%) Patienten eine Operation nötig, wobei sich 10 (13,7%) Patienten mit Colitis ulcerosa und 45 (51,7%) mit Diagnose Morbus Crohn im Laufe der Erkrankung einer Operation unterzogen.

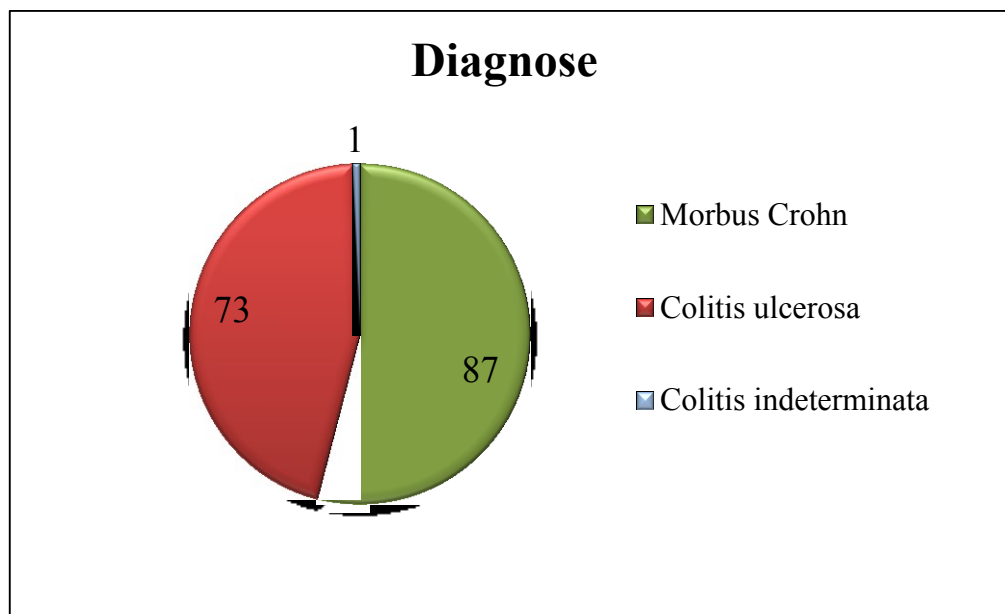


Abbildung 4: Verteilung der Diagnosen im Gesamtkollektiv

Geschlecht

Insgesamt waren 88 (54,7%) der Studienteilnehmer weiblich und 73 (45,3%) männlich. Bei den Patienten mit Morbus Crohn überwog mit 57 (65,5%) die Anzahl der weiblichen Studienteilnehmer (Abbildung 5). An Colitis ulcerosa waren zum Erhebungszeitraum 42 (57,5%) Männer erkrankt (Abbildung 6). Der Patient ohne genaue Diagnosezuordnung war männlich.

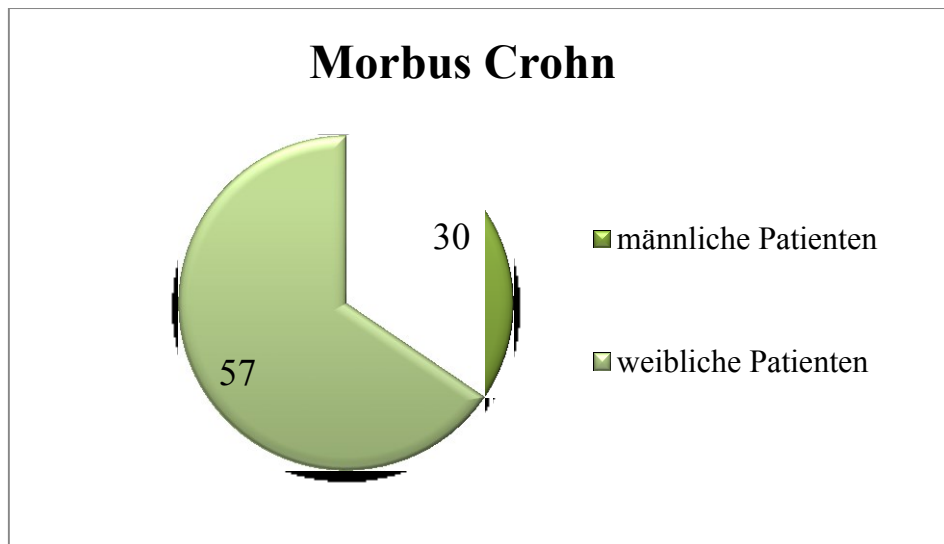


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung unter Patienten mit Morbus Crohn

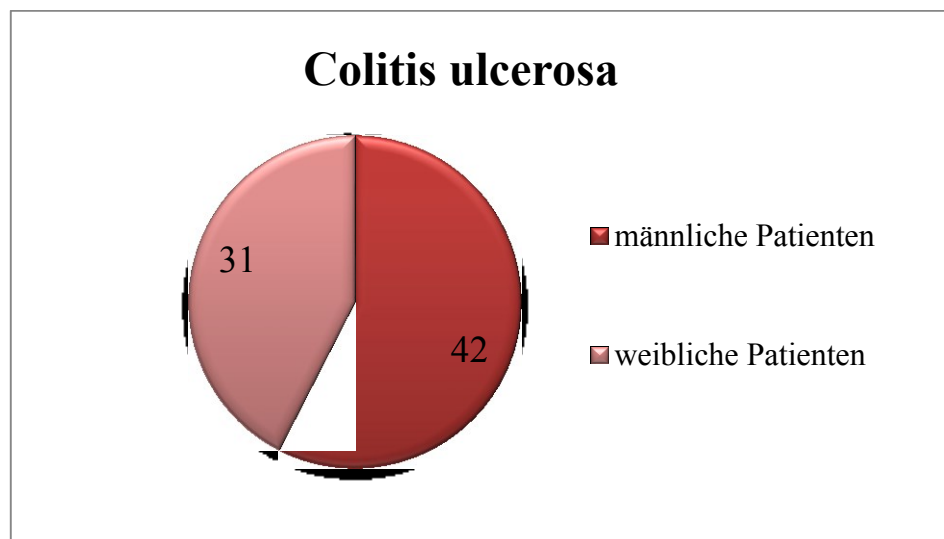


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung unter Patienten mit Colitis ulcerosa

Alter

Die Teilnehmer der Studie waren zwischen 19 und 90 Jahre alt, ihr Alter im Median betrug 42 Jahre und ihr mittleres Alter 41,9 Jahre. Der jüngste Patient war 19, der älteste Patient 90 Jahre alt. Von 87 Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn gehören 47 zu den Untervierzigjährigen. Nur 4 Patienten über 60 hatten einen MC (Abbildung 7). Bei der Colitis ulcerosa waren alle Altersgruppen gleichmäßig vertreten (Abbildung 8).

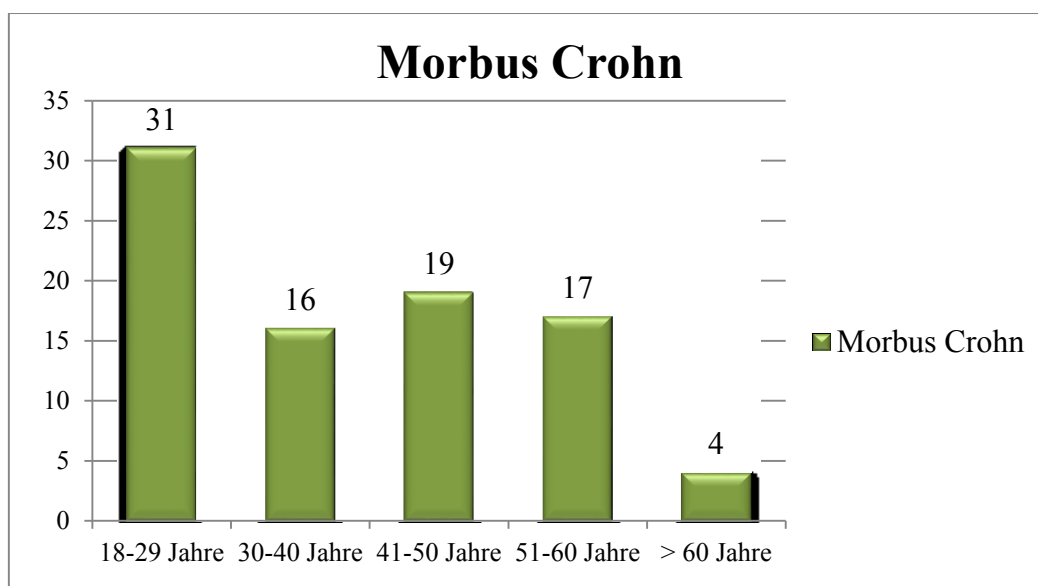


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit Morbus Crohn

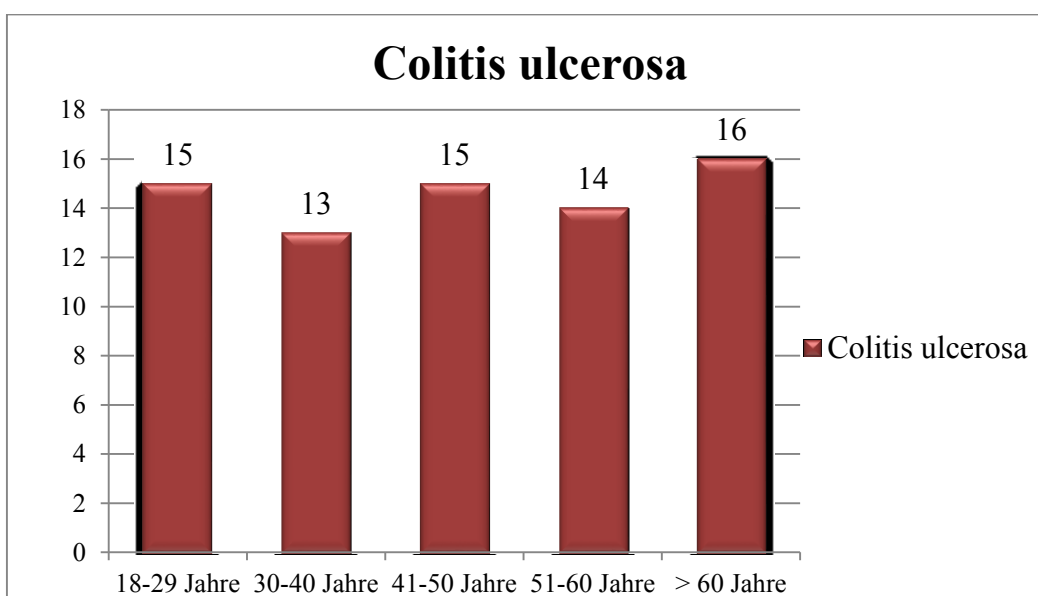


Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten mit Colitis ulcerosa

3.5. Datenanalyse und -verarbeitung

Fragebogen

Nach Modifizierung eines bestehenden Fragebogens zur Schweinegrippeimpfung beinhaltete der für die vorliegende Studie erstellte Fragebogen 15 Fragen (siehe Anhang ab Seite 72). Sie zielten neben den allgemeinen Patientendaten auf die erhaltene Therapie, Auslands-aufenthalte, durchgeführte Impfungen und Bedenken in Bezug auf Schutzimpfungen ab.

Im Rahmen der Patientencharakteristika erfolgte die Beantwortung der Fragen nach Geschlecht, Alter, Diagnose, Krankheitsdauer und Operationen im Zuge der Erkrankung. Da der Diagnosesicherung häufig ein langer Zeitraum mit vielfältiger oft nicht eindeutig einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zuordenbaren Symptomatik vorausging, wurde die Krankheitsdauer auch in dieser Studie als Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Erhebung der Daten definiert und repräsentiert deshalb die Gesamtdauer der Erkrankung nur eingeschränkt.

Unter dem Aspekt der Therapie waren die Patienten aufgefordert, eine genaue Angabe über die von ihnen eingenommene Medikation zu machen. Eine Einteilung wurde nach Einzelwirkstoff oder Kombination von Präparaten vorgenommen. Für die weiteren Betrachtungen soll deshalb gelten, dass eine Zuordnung zum entsprechenden Medikament dann erfolgte, wenn der Patient dieses als Einzelpräparat oder Bestandteil einer Kombination aus verschiedenen Immunsuppressiva **aktuell bzw. in den vergangenen 12 Monaten eingenommen hat**. Aufgezeigte Daten in Abbildungen und Tabellen des Ergebnisteils sind daher als kumulativ zu werten und beziehen sich auf den gesamten Zeitraum von 12 Monaten vor der Datenerhebung. Die alleinige Einnahme eines Glukokortikoids wurde auf Grund der unbekannten Dosis als nicht immunsupprimierend eingestuft. Bei Patienten, die nach eigenen Angaben eine Studienmedikation bekamen, wurde eine Immunsuppressionstherapie nur angenommen, wenn gleichzeitig die Einnahme eines entsprechenden vorgegebenen Medikaments im Fragebogen bestätigt wurde.

Eine Angabe der in den vergangenen 2 Jahren besuchten Länder außerhalb Deutschlands gestattete eine Zuordnung zu bestimmten Risikogebieten (WHO 2012). Wurde mehr als ein Land bereist, erfolgte die Eingliederung nach dem Gebiet mit der höchsten Gefahr einer Ansteckung für HBV und HAV. Eine Aufgliederung von Risikofaktoren für die Erkrankung mit HBV gab den Patienten die Möglichkeit einer Zustimmung oder Verneinung zu der für sie bestehenden Gefahr. Als mögliche Risikofaktoren für eine HBV-Infektion wurden den Patienten Fernreisen, Dialysepflichtigkeit, Bluttransfusionen, intravenöse Drogenabhängigkeit, Tätowierungen, Piercings oder die Arbeit als medizinisches Personal genannt. Eine

Unterteilung der Patienten erfolgte auch nach erhaltener Gripeschutzimpfung im Jahr 2010 und der Wahrnehmung dieser Schutzimpfung im Allgemeinen. Des Weiteren wurden die Patienten hinsichtlich der Einschätzung ihres persönlichen Risikos, an einer impfpräventablen Krankheit zu erkranken, unterschieden.

Die Patienten konnten zudem 16 vorgegebenen Bedenken gegen Impfungen zustimmen bzw. sie ablehnen. Platz für eigene Argumente wurde ebenfalls eingeräumt und in der Auswertung einzeln aufgeschlüsselt.

Die Analyse der Titer erfolgte auf Grundlage der registrierten klinischen Daten der Patienten und wurde nach dem Vergleich mit der Impfdokumentation gegebenenfalls abgeändert. Nahm der Titer bei Varizellen Werte >80 IU/L und bei HBV >99 IU/L an, wurde ein Schutz des Patienten angenommen.

Impfausweis

Folgende Schutzimpfungen wurden mittels Impfausweis auf ihre Anzahl hin untersucht: Influenza 2010, Tetanus, Diphtherie, Pertussis, HAV, HBV, MMR, Varizellen, Pneumokokken, Poliomyelitis, FSME, HPV, Haemophilus influenzae, Meningokokken Gelbfieber, Typhus und Rotaviren. Nach Erfassung aller Daten erfolgte ein Abgleich mit den bestehenden Empfehlungen und Expertenmeinungen zu Schutzimpfungen bei immun-supprimierten CED-Patienten, die in Tabelle 1-3 (Seite 17-18) zusammengefasst sind. Die angegebenen Impfquoten spiegeln die Anzahl der Patienten der Gesamtheit wider, die eine oder mehrere Impfungen erhalten haben, gemessen an der Personenzahl der Grundgesamtheit. Es wurden hierbei sowohl die Anzahl der Impfungen, als auch der daraus resultierende Impfschutz registriert.

Die empfohlenen Reiseimpfungen gegen Meningokokken, Gelbfieber, Typhus sowie die Schluckimpfung gegen Rotaviren finden keine gesonderte Betrachtung.

Um die Validität der Daten zu sichern und Verfälschung zu vermeiden, wurden alle Daten derjenigen Patienten als „unbekannt“ eingepflegt, die nur einen neuen Impfausweis besaßen. Aufgrund fehlender Informationen zu den vor der Erstellung des neuen Ausweises durchgeführten Impfungen konnte keine genaue Anzahl der tatsächlich erhaltenen Impfungen mit dem daraus resultierenden Impfschutz bestimmt werden. Detaillierte Daten hierzu finden sich neben Impfquoten und fehlenden Schutzimpfungen im Ergebnisteil der Arbeit auf den Seiten 28 und 30. Die nicht erhobenen Daten und der Studienteilnehmer mit unklarer CED werden im Text zu den einzelnen Teilkollektiven diskutiert.

Für alle erhobenen Daten, berechneten p-Werten und aufgestellten Abbildungen sowie Tabellen gilt aus diesem Grund, dass sich der ermittelte Impfstatus auf das gesamte Kollektiv von 161 Studienteilnehmern, also einschließlich derer mit unbekanntem Impfstatus bezieht. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Chi-Quadrat bzw. Fischer-Exakt-Test. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angenommen.

Zusammenfassend zeigt Tabelle 4, auf welcher Grundlage der Status der jeweiligen Impfung beurteilt wurde.

Tabelle 4: Quellen zur Festlegung des Impfstatus aller evaluierten Impfungen

Impfung	Impfbuch	Anamnese	Titer
Influenza	X	X	-
Tetanus	X	-	-
Diphtherie	X	-	-
Pertussis	X	-	-
Hepatitis A	X	-	-
Hepatitis B	X	-	X
Masern	X	X	-
Mumps	X	-	-
Röteln	X	-	-
Varizellen	X	X	X
Pneumokokken	X	-	-
Poliomyelitis	X	-	-
FSME (Indikationsimpfung)	X	-	-
HPV (n=88 Frauen)	X	-	-
Haemophilus influenzae	X	-	-

Durch die nicht anonymisierte Erhebung soll im Anschluss eine vollständige Aufschlüsselung des Impfstatus, mit Darstellung bestehender Impflücken, die Basis für eine Aufklärung jedes einzelnen Patienten sein. Zu diesem Zweck werden den behandelnden Ärzten der gastroenterologischen Ambulanz die erhobenen Daten zur Verfügung stehen und können, wenn vom Patienten gewollt, für Angaben zum persönlichen Impfstand genutzt werden.

4. Ergebnisse

4.1. Auswertungen der Impfausweise

4.1.1. Betrachtungsaspekt: Anzahl der Impfungen

Tabelle 5: Nachweis von nach STIKO allgemein empfohlenen Impfungen sowie von Reise- und Indikationsimpfungen (n=161)

Anzahl Impfungen Impfung	Keine Impfung absolut	Keine Impfung in %	Impfung einmal absolut	Impfung einmal in %	Impfung zweimal absolut	Impfung zweimal in %	Impfung ≥ dreimal absolut	Impfung ≥ dreimal in %	Anzahl Impfungen unbekannt absolut	Anzahl Impfungen unbekannt In %
Influenza	52	32,3	30	18,6	14	8,7	49	30,4	16	9,9
Tetanus	1	0,6	15	9,3	29	18,0	113	70,2	3	1,9
Diphtherie	2	1,2	26	16,1	29	18,0	101	62,7	3	1,9
Pertussis	15	9,3	24	14,9	1	0,6	79	49,1	42	26,1
Hepatitis A	92	57,1	11	6,8	16	9,9	17	10,6	25	15,5
Hepatitis B	72	44,7	5	3,1	4	2,5	69	42,9	11	6,8
Masern	22	13,7	10	6,2	42	26,1	30	18,6	57	35,4
Mumps	48	29,8	17	10,6	30	18,6	6	3,7	60	37,3
Röteln	45	28,0	17	10,6	33	20,5	6	3,7	60	37,3
Varizellen	153	95,0	4	2,5	1	0,6	-	-	3	1,9
Pneumokokken	118	73,3	24	14,9	2	1,2	-	-	17	10,6
Poliomyelitis	1	0,6	21	13,0	13	8,1	91	56,5	35	21,7
FSME	75	46,6	5	3,1	5	3,1	72	44,7	4	2,5
HPV (88 Frauen)	53	60,2	0	0,0	1	1,1	6	6,8	28	31,8
Haemophilus influenzae	89	55,3	4	2,5	1	0,6	6	3,7	61	37,9

4.1.2. Betrachtungsaspekt: Impfstatus

Für die folgenden Betrachtungen wurde die Aufschlüsselung des Impfstatus auf Grundlage der vorgelegten Impfausweise durchgeführt. Tabelle 5 (siehe Seite 28) fasst die Anzahl der Impfungen zusammen, auf deren Grundlage die Eingruppierung von Patienten mit und ohne Impfschutz erfolgte.

16 (9,9%) Patienten wurden bei der Anzahl von Influenzaimpfungen als „unbekannt“ bewertet. Sie gaben an, 2010 nicht geimpft worden zu sein, bejahten aber die Frage nach einer jemals in Anspruch genommenen Gripeschutzimpfung, für die aber in den Impfausweisen kein Nachweis aufgeführt war.

Der aus dem Abgleich mit den veröffentlichten Empfehlungen resultierende Impfschutz ist in Tabelle 6 verzeichnet. Wichtig für die Bewertung der Studie war der Vergleich des Impfstatus der unterschiedlich behandelten Patienten. Tabelle 7 zeigt zu diesem Zweck zum einen den Prozentsatz der Patienten, die über einen Impfschutz gegen die entsprechende Infektionskrankheit verfügten, zum anderen deren Zuordnung zur eingenommenen Medikation. Im nächsten Schritt wurde der bestehende Impfschutz im Zusammenhang mit dem Alter der Patienten betrachtet und in Tabelle 8 zusammengefasst.

Für die 3 folgenden Tabellen (Seite 30 und 31) gilt, dass 85 (52,8%) Patienten vor 1970 geboren und in diesem Fall unabhängig von durchgeführten Impfungen gegen Masern geschützt sind (⁼¹). Der angegebene Varzellenschutz setzt sich aus den 5 Patienten mit Impfanamnese und 99 Patienten mit einer stattgehabten Windpockeninfektion zusammen (⁼²). 20 (12,4%) Patienten verneinten eine stattgehabte Windpockeninfektion, 38 (23,6%) Patienten waren sich bei dieser Frage unsicher.

Tabelle 6: Nachweis des Impfschutzes im Gesamtkollektiv von 161 Patienten

Impfnachweis Impfung	Impfquote absolut	Impfquote in %	Kein Impfschutz absolut	Kein Impfschutz in %	Impfschutz unbekannt absolut	Impfschutz unbekannt In %
Influenza 2010	76	47,2	85	52,8	-	-
Tetanus	135	83,9	23	14,3	3	1,9
Diphtherie	130	80,7	28	17,4	3	1,9
Pertussis	37	23,0	82	50,9	42	26,1
Hepatitis A	33	20,5	103	64,0	25	15,5
Hepatitis B	43	26,7	107	66,5	11	6,8
Masern ¹	149	92,6	5	3,1	7	4,3
Mumps	36	22,4	65	40,4	60	37,3
Röteln	39	24,2	62	38,5	60	37,3
Varizellen ²	104	64,6	54	33,5	3	1,9
Pneumokokken	17	10,6	127	78,9	17	10,6
Poliomyelitis	104	64,6	22	13,7	35	21,7
FSME	50	31,1	107	66,5	4	2,5
HPV (88 Frauen)	6	6,8	54	61,4	28	31,8
Haemophilus influenzae	6	3,7	94	58,4	61	37,9

Tabelle 7: Darstellung der Impfquote anhand der medikamentösen Therapie (in %)

Therapie Impfung	Keine Immunsuppression n=65	Immunsuppressiva n=94	Keine Angabe n=2	p-Wert
Influenza 2010	55,4	41,5	50,0	0,23
Tetanus	84,6	83,0	100	0,63
Diphtherie	81,5	79,8	100	0,62
Pertussis	26,2	21,3	0,0	0,17
Hepatitis A	23,1	19,1	0,0	0,58
Hepatitis B	20,0	31,9	0,0	0,38
Masern ¹	90,8	93,6	100	0,43
Mumps	9,2	31,9	0,0	0,01
Röteln	9,2	35,1	0,0	0,00
Varizellen ²	66,2	62,8	100	0,51
Pneumokokken	12,3	8,5	50,0	0,35
Poliomyelitis	63,1	64,9	100,0	0,60
FSME	35,4	28,7	0,0	0,73
HPV	0,0	6,4	0,0	0,07
Haemophilus influenzae	1,5	5,3	0,0	0,28

Tabelle 8: Darstellung der Impfquote anhand der Altersverteilung (in %)

Altersgruppe Impfung	18-29 Jahre (n=47)	30-40 Jahre (n=29)	41-50 Jahre (n=34)	51-60 Jahre (n=31)	>60 Jahre (n=20)	p-Wert
Influenza 2010	25,5	51,7	52,9	48,4	80,0	0,00
Tetanus	80,9	79,3	85,3	90,3	85,0	0,77
Diphtherie	78,7	79,3	79,4	87,1	80,0	0,86
Pertussis	21,3	34,5	14,7	29,0	15,0	0,00
Hepatitis A	21,3	27,6	26,5	12,9	10,0	0,00
Hepatitis B	44,7	27,6	20,6	9,7	20,0	0,01
Masern ¹	93,6	69,0	100	100	100	0,00
Mumps	68,1	6,9	5,9	0,0	0,0	0,00
Röteln	74,5	6,9	5,9	0,0	0,0	0,00
Varizellen ²	53,2	75,9	70,6	67,7	60,0	0,16
Pneumokokken	2,1	13,8	5,9	16,1	25,0	0,06
Poliomyelitis	80,9	75,9	55,9	54,8	40,0	0,00
FSME	23,4	31,0	32,4	41,9	30,0	0,41
HPV (88 Frauen)	21,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00
Haemophilus influenzae	12,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00

Influenza 2010

85 (52,8%) der 161 Patienten ließen sich im Jahr 2010 nicht gegen die saisonale Grippe impfen. Diese Impfung wurde besonders von den älteren Patienten wahrgenommen. 80% der über 60-Jährigen ließen sich im Jahr 2010 gegen Grippe impfen, unter den 30-Jährigen waren es lediglich 25,5%. Laut Impfanamnese hatten zum Erhebungszeitpunkt 52 (32,2%) Studienteilnehmer noch nie eine Grippeimpfung in Anspruch genommen.

Tetanus und Diphtherie

Die Analyse der Impfausweise ergab, dass 135 (83,9%) Patienten in den letzten 10 Jahren gegen Tetanus geimpft worden und damit zum Erhebungszeitpunkt einen Impfschutz besaßen. Der Impfstand der verschiedenen Altersgruppen bzw. der Patienten mit und ohne Immunsuppression unterschied sich nicht voneinander. 15 (9,3%) Patienten wurden laut Impfausweis erst einmal gegen Tetanus geimpft, ein Drittel dieser 15 Patienten war älter als 60 Jahre. Im Gegensatz dazu konnten 44 (93,6%) der Patienten im Alter zwischen 18 und 29 Jahre eine dreimalige Impfung vorweisen.

Bei 28 (17,4%) Patienten wurde kein Impfschutz gegen Diphtherie dokumentiert. Die Verteilung zeigte sich auch hier unabhängig von Alter und Einnahme der Immunsuppression. 44 (93,6%) der unter 30-Jährigen war in der Vergangenheit dreimal geimpft worden, unter den 60-Jährigen lag die Zahl bei 3 (15%) Patienten.

Pertussis

37 (23,0%) Patienten ließen sich gegen Pertussis impfen. Bei 42 (26,1%) konnte keine Aussage über den Impfstatus gemacht werden, dies betraf besonders die Patienten im Alter über 50 Jahren.

Bei 6 dieser 42 Patienten lag auch keine Tetanusimpfung vor, bzw. war der Tetanusschutz unbekannt. Die übrigen 36 Patienten erhielten bei der Schutzimpfung gegen Tetanus nicht den TdaP-Kombinationsimpfstoff. Die empfohlene Pertussisimpfung im Erwachsenenalter, die bereits vor der letzten Tetanusimpfung erfolgt sein konnte, war auf Grund fehlender älterer Impfdokumentationen hier nicht beurteilbar.

74% der unter 30-Jährigen verfügten laut Impfausweis nicht über einen Schutz gegen Pertussis. Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren konnte jeder Zweite keinen entsprechenden Impfschutz vorweisen. Patienten mit einer Kombination von mindestens zwei Immunsuppressiva bildeten den geringsten Anteil geimpfter Studienteilnehmer.

Hepatitis A und B

103 (64,0%) Patienten hatten zum Erhebungszeitpunkt keinen Impfschutz gegen Hepatitis A bzw. 107 (66,5%) nicht gegen Hepatitis B. Bei 25 Patienten konnte keine Angabe zu Hepatitis A erfolgen, dies traf auch bei 11 Patienten für Hepatitis B zu.

33 (20,5%) Patienten konnten einen Hepatitis-A-Impfschutz vorweisen, denn 16 (9,9%) erhielten zweimal den Hepatitis-A-Impfstoff und 17 (10,6%) Patienten dreimal eine Impfung in Kombination mit Hepatitis B. Bei einem Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt erst 2 der 3 Impfdosen des Kombinationsimpfstoffes dokumentiert. Insgesamt waren 11 (6,8%) Patienten einmalig geimpft worden und verfügten damit nicht über einen Hepatitis A- Impfschutz.

Bei beiden Impfungen zeigten die Patienten mit CED unter 30 Jahren die höchste Impfbeteiligung. Nur 1 (5%) Patient der 20 über 60-Jährigen verfügte über einen Impfschutz gegen Hepatitis A. In jeder Altersgruppe gab es unter den Geimpften zwei Patienten, die zum Erhebungszeitpunkt weniger als drei Impfungen gegen Hepatitis B erhalten hatten.

Mumps-Masern-Röteln

Insgesamt hatten 149 (92,5%) Patienten gegen Masern, 36 (22,4%) gegen Mumps und 39 (24,2%) gegen Röteln einen ausreichenden Immunschutz. Da unabhängig von einer durchgemachten Masernerkrankung bei 85 Studienteilnehmern eine Immunität gegen Masernvirus bestand, konnte kein Patient über 50 Jahre (n=51; 31,7%) durch das vorgelegte Impfdokument eine Impfung gegen eine der drei Infektionskrankheiten vorweisen.

Unter den 76 (47,2%) Studienteilnehmern, die nach dem Jahr 1970 geboren worden sind, waren 30 (39,5%) Patienten nicht gegen Röteln, 5 (6,6%) Patienten nicht gegen Masern und 33 (43,4%) Patienten nicht gegen Mumps geimpft.

Varizellen

104 (64,6%) der 161 Patienten konnten einen Impfschutz vorweisen. 99 (61,5%) gaben eine stattgehabte Windpockeninfektion im Fragebogen an, lediglich 5 (3,1%) Patienten wurden gegen Varizellen ein- bzw. zweimal geimpft. Bei drei Studienteilnehmern erfolgte die Zuordnung „unbekannt“. Patienten im Alter von 30-40 Jahren waren am besten geschützt. Der Schutz vor Varizellen zeigte sich dabei unabhängig von der eingenommenen Medikation.

Pneumokokken

Insgesamt verfügten 17 der 161 untersuchten Studienteilnehmer über einen Impfschutz gegen Pneumokokken. Je jünger die Patienten, desto geringer war der Anteil der Geimpften in der Altersgruppe. Bei den über 60-Jährigen war jeder Vierte gegen Pneumokokken geimpft. Unter den Patienten zwischen 18 und 30 Jahren konnten 43 (91,5%) keine Impfung vorweisen. Der Impfnachweis zeigte sich unabhängig von der eingenommenen Medikation.

Poliomyelitis

Der Anteil geimpfter Patienten betrug 64,6%. Bei 22 (13,7%) lag kein Impfschutz vor, zudem war er bei 35 (21,7%) Studienteilnehmern unbekannt. 80,9% der Geimpften zählten zu den Patienten jünger als 30 Jahre. Je älter die Patienten, umso geringer war der Anteil derjenigen, die über einen ausreichenden Impfschutz verfügten. Bei den über 60-Jährigen zählten noch 40% zu dieser Gruppe. Hingegen konnte bei der Einnahme der Immunsuppressiva kein Unterschied in der Verteilung geimpfter und ungeimpfter Patienten festgestellt werden.

FSME (Indikationsimpfung)

97 (60,2%) Patienten hatten keinen Impfschutz, 10 (6,2%) Patienten erhielten erst eine bzw. zwei der drei empfohlenen Impfdosen. 50 (31,1%) Patienten konnten einen entsprechenden Impfschutz vorweisen, bei 42 (84%) dieser 50 Patienten wurde der Impfstatus zudem fristgerecht durch eine Impfung wieder aufgefrischt. Bei 22 (13,7%) Studienteilnehmern erfolgte die Grundimmunisierung, aber keine Auffrischung nach 3 Jahren, ein Impfschutz wurde in diesem Fall als nicht gesichert angenommen.

Patienten zwischen 50 und 60 Jahren wiesen die größte Impfbeteiligung auf, hier ließen sich 41,9% impfen, im Gegensatz zu den 23,4% der Patienten zwischen 18 und 30 Jahren.

HPV

Von den 88 an der Studie teilnehmenden Frauen konnten 6 (6,8%) durch drei erfolgte Immunisierungen einen Impfschutz gegen HPV vorweisen. Alle gehörten zur Gruppe der unter 30-Jährigen und zu denjenigen, die eine immunsupprimierende Medikation im Rahmen der Therapie einnahmen. Bei 28 (31,8%) der 88 Frauen ließen die vorgelegten Dokumente keine genaue Aussage zu.

Haemophilus influenzae

11 Frauen ließen sich gegen *Haemophilus influenzae* impfen, davon wurden 6 Patientinnen dreimal geimpft, sie waren zwischen 18 und 30 Jahren alt und wurden bis auf eine Patientin ausnahmslos immunsuppressiv behandelt.

4.1.3. Zusammenhang Impfstatus und Einnahme von Anti-TNF- α -Antikörpern

Die letzte Betrachtung wurde aufgrund der steigenden Anzahl derjenigen CED-Patienten angestellt, die mit diesem Wirkstoff therapiert werden. Dabei wurde der bestehende Impfschutz der Patienten ohne Immunsuppressiva mit dem der Gruppe verglichen, bei denen die Therapie durch Anti-TNF- α -Antikörper erfolgte. Wie in Tabelle 9 dargestellt, zeigte der errechnete p-Wert beim Impfschutz von Mumps, Röteln und HPV einen signifikanten Unterschied beider Gruppen.

Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit Impfschutz, die Anti-TNF- α -Antikörper nehmen und Patienten mit bestehendem Impfschutz ohne Immunsuppressionstherapie*

	Anti-TNF- α - Antikörper absolut	Anti-TNF- α - Antikörper in %	nie Immunsuppression absolut	nie Immunsuppression in %	p
Influenza 2010 k=43 n=65	22	51,2	36	55,4	0,67
Tetanus k=41 n=65	36	87,8	55	84,6	0,65
Diphtherie k=41 n=65	36	87,8	53	81,5	0,39
Pertussis k=29 n=48	9	31,0	17	35,4	0,69
Hepatitis A k=32 n=54	6	18,8	15	27,8	0,35
Hepatitis B k=37 n=61	13	35,1	13	21,3	0,13
Masern ¹ k=43 n=60	41	95,3	59	98,3	0,37
Mumps k=27 n=36	14	51,9	6	16,7	0,00
Röteln k=27 n=36	16	59,3	6	16,7	0,00
Varizellen ² k=41 n=65	25	61,0	43	66,2	0,59
Pneumokokken k=36 n=57	3	8,3	8	14,0	0,41
Poliomyelitis k=31 n=48	26	83,9	41	85,4	0,85
FSME k=42 n=63	14	33,3	23	36,5	0,74
HPV k=27 n=44	3	11,1	0	0,0	0,02

k entspricht Anzahl Patienten mit Einnahme von Immunsuppressiva mit Anti-TNF- α -Antikörper

n entspricht Anzahl Patienten ohne Immunsuppression

*die unbekannten Impfdaten wurden nicht mit in die Betrachtung einbezogen

4.2. Auswertungen der Fragebögen

4.2.1. Betrachtungsaspekt: Medikation

Von allen Patienten erfolgte bei 94 (58,4%) Patienten die Therapie mit mindestens einer Wirkstoffgruppe von Immunsuppressiva. 65 (40,4%) nahmen keine immunsupprimierende Medikation, von 2 Patienten (1,2%) erfolgte keine Angabe auf diese Frage (Abbildung 9).

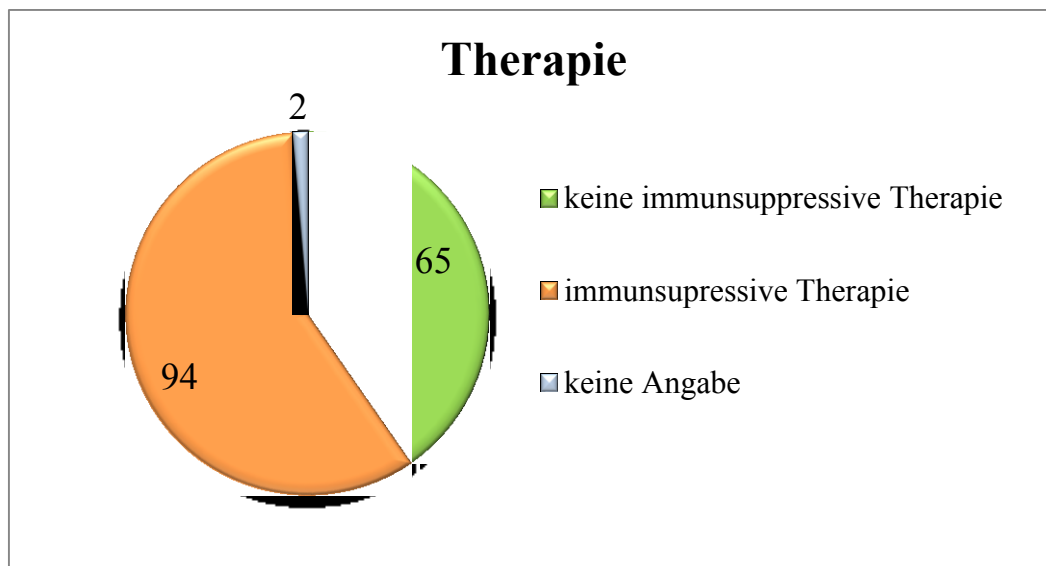


Abbildung 9: Verteilung der immunsuppressiven Therapie

83 (51,6%) Patienten nahmen Glukokortikoide und 66 (41%) Azathioprin im Rahmen ihrer Therapie als Immunsuppressiva ein. An dritter Stelle stand die Einnahme von Anti-TNF- α -Antikörpern bei 43 (26,7%) Patienten. Jeweils 6 (3,7%) bzw. 7 (4,3%) wurden mittels Methotrexat und Tacrolimus therapiert. Am geringsten ist der Einsatz von Ciclosporin zu verzeichnen, der nur bei 1 (0,6%) Patient im Gesamtkollektiv erfolgte. 4 von insgesamt 5 Patienten unter Studienmedikation gaben eine gleichzeitige Einnahme mehrerer Immunsuppressiva an. Einen detaillierten Aufschluss der Einzel- und Kombinationstherapie von Patienten mit MC und CU liefert Abbildung 10 auf der folgenden Seite. Die Übersicht zeigt, dass an erster Stelle der verschriebenen Kombinationen Glukokortikoide mit Azathioprin eingesetzt wurden, gefolgt vom gemeinsamen Einsatz von Glukokortikoiden mit Anti-TNF- α -Antikörpern.

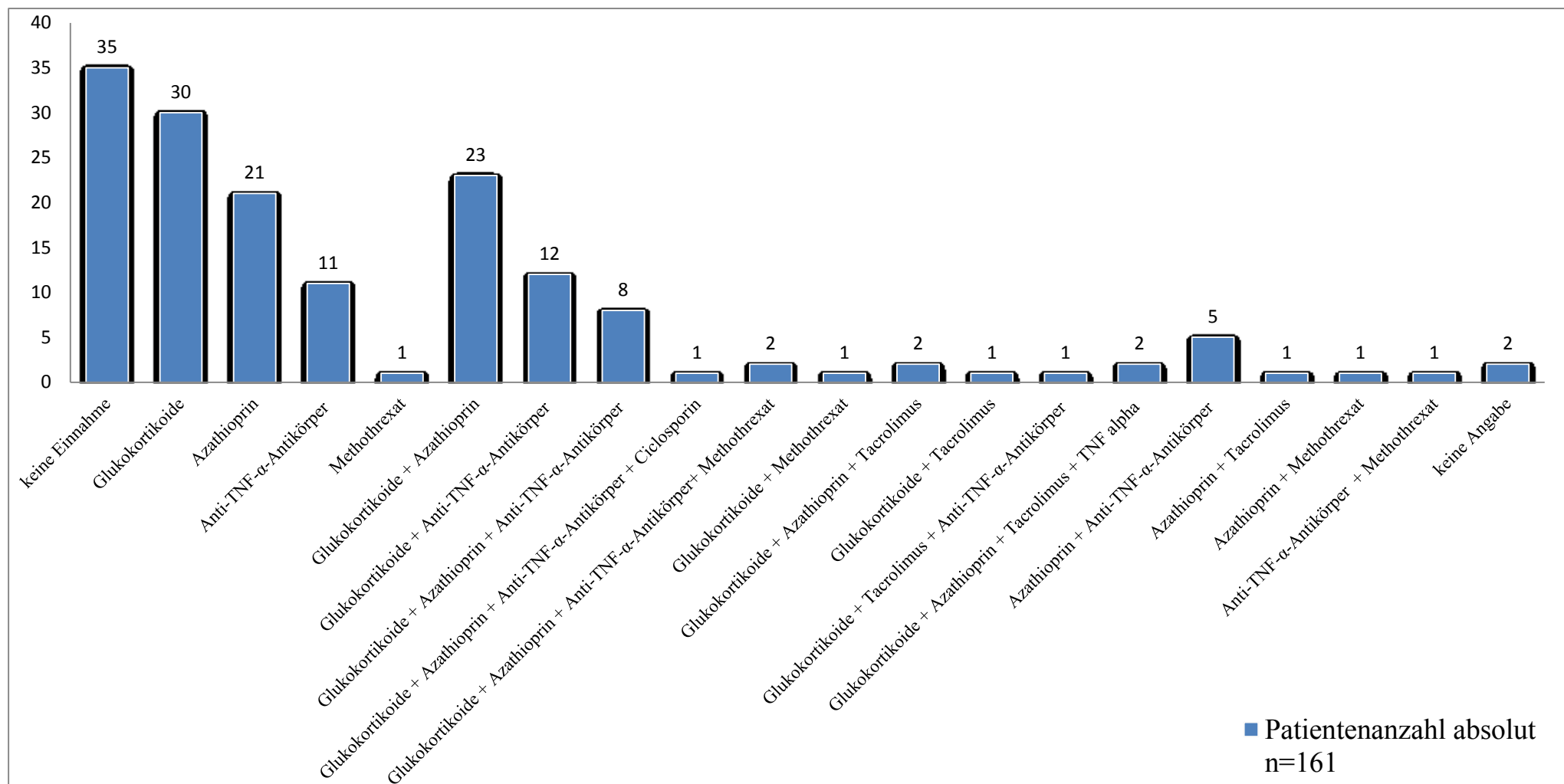


Abbildung 10: Medikation der letzten 12 Monate (kumulative Daten)

Von den 94 (58,4%) Patienten mit einer immunsupprimierenden Therapie fielen 30 (31,9%) auf Patienten mit der Diagnose Colitis ulcerosa und 64 (68,1%) auf Morbus Crohn. Die Hälfte der Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn erhielt im Rahmen der Therapie ein Glukokortikoid. An zweiter Stelle stand in der Behandlung beider Erkrankungen Azathioprin, Anti-TNF- α -Antikörper wurden bevorzugt bei Patienten mit Morbus Crohn eingesetzt. Methotrexat war bei 6 Patienten Bestandteil der Behandlung des MC, Ciclosporin erhielten 2 CU-Patienten und Tacrolimus wurde von 3 Patienten beider Erkrankungen als Immunsuppressiva im Zuge der Behandlung eingenommen. Der Patient mit Colitis indeterminata unterzog sich keiner immunsupprimierenden Therapie.

In einer weiteren Betrachtung stellte sich heraus, dass die Patienten aller Altersgruppen bevorzugt mit Glukokortikoiden oder Azathioprin therapiert wurden, wobei Azathioprin den höchsten Stellenwert in der Therapie der jüngsten Altersgruppe einnahm. Eine Kombination aus beiden Medikamenten erhielten 23 (13,4%) CED-Patienten. Anti-TNF- α -Antikörper wurden in allen Altersgruppen verschrieben, ein Großteil der Einnahme erfolgte durch die 18- bis 29-Jährigen. 9 von 10 Studienteilnehmern im Alter von über 60 Jahren bekamen eine Behandlung mit Glukokortikoiden. Auf Grund der Möglichkeit einer gleichzeitigen Einnahme verschiedener Immunsuppressiva (innerhalb der 12 Monate vor dem Erhebungszeitpunkt), stellt Tabelle 10 die kumulativen Daten zur Verteilung von Medikation in Bezug auf die Altersgruppe dar.

Tabelle 10: Patientenverteilung nach Alter und Medikation (kumulative Daten)

Alter in Jahren	Medikation											
	Glukokortikoide		Azathioprin		Methotrexat		Ciclosporin		Tacrolimus		Anti-TNF- α -Antikörper	
	absolut	in %	absolut	in %	absolut	in %	absolut	in %	absolut	In %	absolut	In %
18-29	26	55,3	30	63,8	5	10,6	0	0,0	3	6,4	18	38,3
30-40	13	44,8	9	31,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	5	17,2
41-50	20	58,8	15	44,1	0	0,0	1	2,9	2	5,9	10	29,4
51-60	15	48,4	12	38,7	1	3,2	1	3,2	0	0,0	9	29,0
>60	9	45,0	0	0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0
Gesamt	83	51,6	66	41,0	6	3,7	2	1,2	6	3,7	43	26,7

4.2.2. Betrachtungsaspekt: Reisen

76 (47,2%) beantworteten die Frage nach einem Auslandsaufenthalt in den letzten 2 Jahren mit „Ja“. 69 von ihnen reisten außerhalb Deutschlands in andere Länder Europas, in Afrika hielten sich 9 Studienteilnehmer auf, 2 verbrachten Zeit in Asien bzw. Amerika und 1 Patient gab kein genaues Reiseziel an. Bezüglich der Altersverteilung und des Geschlechts unterschieden sich die Reisenden nicht von den Nichtreisenden.

Unterschiede ließen sich jedoch im Impfstatus der Patienten in Bezug auf die Hepatitiden feststellen, die in Abbildung 11 zur Darstellung kommen. 22,4% bzw. 34,2% der Reisenden und 14,1% bzw. 20% der Nichtreisenden hatten eine Impfung gegen Hepatitis A bzw. B. Wie Abbildung 11 zeigt, lag bei den Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis und Gelbfieber die Zahl der geimpften Nichtreisenden geringfügig höher.

Die Auswertung der angegebenen Länder ergab, dass sich im Rahmen dieser Reisen 48 (29,8%) Patienten in Gebieten mit mittlerem und 6 (3,7%) in Gebieten mit hohem Risiko für eine potentielle Infektion mit Hepatitis B aufhielten. Von diesen 54 Patienten waren 33 (61,1%) durch die eingenommene Medikation immunsupprimiert und 34 (63%) verfügten zum Erhebungszeitpunkt nicht über den nötigen Impfschutz.

Ein signifikanter Unterschied konnte nur bei der Impfung gegen Hepatitis B mit einem p-Wert von 0,03 festgestellt werden.

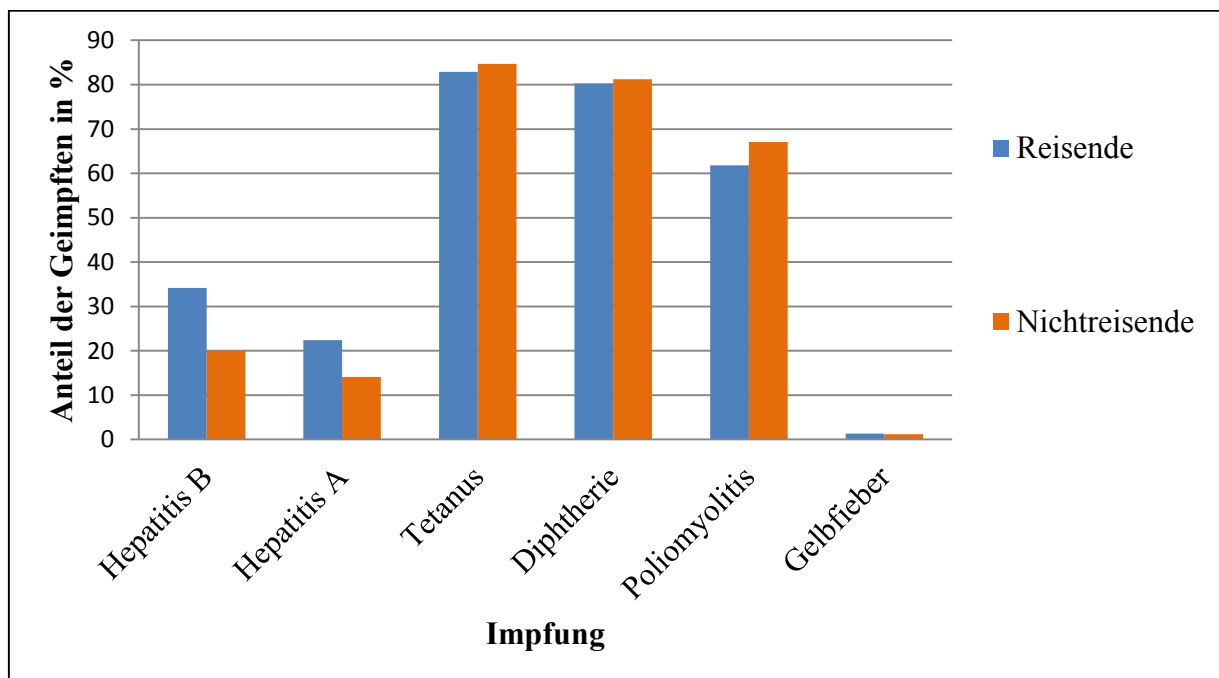


Abbildung 11: Vergleich der Impfquoten von Reisenden und Nichtreisenden

4.2.3. Betrachtungsaspekt: Impftiter

Angaben dieses Abschnitts beziehen sich auf die 59 (36,6%) der 161 Patienten, bei denen ein aktueller HBV-Titer vorlag. Damit konnte festgestellt werden, dass 29 (49,2%) von ihnen einen Titer <10 IU/L bzw. 6 (10,2%) Patienten einen Titer größer 10 IU/L, aber kleiner 100 IU/L hatten und daraus resultierend kein ausreichender Schutz vorlag. 24 (40,7%) registrierte Titer größer 99 belegten einen Impfschutz in Bezug auf eine mögliche HBV-Infektion. Mit Hilfe des Titers stellte sich heraus, dass 12 (7,5%) Patienten trotz Impfung keinen ausreichenden Schutz besaßen, 3 (1,9%) Studienteilnehmern konnte trotz fehlender Impfdokumentation ein vollständiger Immunschutz bestätigt werden.

Bei 12 (7,5%) Patienten lag ein Varizellen-Titer vor. Da der Titer bei all diesen Patienten Werte größer 80 IU/L annahm, ist von einem ausreichenden Schutz auszugehen. Bei 3 der 12 Patienten mit dokumentiertem Titer konnte auf Grund der Werte nachgewiesen werden, dass sie trotz fehlender Erinnerung auch ohne Impfung einen Schutz vor Varizellen auf Grund einer durchgemachten Infektion hatten. Wie bei HBV wurde auch der vermerkte Varizellentiter ausgewertet.

4.2.4. Betrachtungsaspekt: Einschätzungen durch Patienten

129 (80,1%) Studienteilnehmer gingen davon aus, einen ausreichenden Impfschutz zu besitzen. 76 (47,2%) Patienten des Gesamtkollektivs glaubten, durch die CED einer besonderen Gefährdung für impfpräventable Erkrankungen ausgesetzt zu sein, 70 (43,5%) unterstützten diese Aussage nicht und 15 (9,3%) machten zu dieser Frage keine Angaben. 40 (52,6 %) der 76 Patienten, die für sich eine Gefahr für impfpräventable Erkrankungen sahen, gaben in der Befragung an, trotzdem Einwände gegen Impfungen zu haben.

Bei alleiniger Betrachtung der 94 Patienten mit immunsuppressiver Therapie innerhalb der letzten 12 Monate ließ sich feststellen, dass 55 (58,5%) Patienten glaubten, durch Immunsuppression einer Gefährdung für impfpräventable Erkrankungen ausgesetzt zu sein, gleichzeitig stimmten 30 (54,5%) dieser 55 Patienten Vorbehalten gegen Impfungen zu.

Laut Eigenanamnese schätzten nach den vorgegebenen Risikofaktoren für Hepatitis B 64 (39,8%) Patienten ein, einem solchen Risiko ausgesetzt zu sein. 38 (59,4%) von ihnen konnten dennoch keinen ausreichenden Schutz aufweisen und 34 (53,1%) äußerten Vorbehalte gegen Impfungen zu haben. 91 (56,5%) Befragte sahen für sich kein erhöhtes Risiko für Hepatitis B, 6 (3,7%) machten keine genauen Angaben zu dieser Frage.

4.2.5. Betrachtungsaspekte: Impfbereitschaft und Argumentation gegen

Schutzimpfungen

Von 161 Befragten gaben 85 (52,8%) an, Bedenken in Bezug auf Schutzimpfungen zu haben. Hinsichtlich des Geschlechts und der Altersverteilung konnten keine signifikanten Unterschiede in der Einstellung zu Schutzimpfungen festgestellt werden. Tendenziell ist jedoch festzuhalten, dass die jüngeren Patienten im Alter von 18-29 mit 63,8% (n=30) mehr den Vorbehalten gegen eine Impfung zustimmten, als die Patienten über 60 Jahre, bei denen nur 25% (n=5) der Altersgruppe Bedenken äußerten. In den Altersgruppen zwischen 30 und 60 Jahren standen jeweils die Hälfte der Patienten Schutzimpfungen kritisch gegenüber. Von den 94 Befragten mit einer immunsupprimierenden Therapie gaben 58 (61,7%) an, negative Argumente gegen eine Impfung nennen zu können. Bei Patienten ohne immunsupprimierende Therapie lag die Zahl bei 26 (40,0%). Die genauere Darstellung der Vorbehalte gegen die Durchführung von Impfungen fasst Tabelle 11 auf Seite 42 zusammen.

Im Rahmen der Befragung hatten die Patienten die Möglichkeit, weitere Bedenken gegen eine Schutzimpfung zu notieren. 14 Patienten äußerten folgende Argumente:

„Ich habe die empfohlene Impfung nicht wahrgenommen, weil...

- regelmäßige Saunagänge das Immunsystem stärken (n=1),
- ich nach einer Impfung Grippe-symptome gezeigt habe (n=1),
- mein Immunsystem intakt genug ist (n=1),
- es auf natürliche Weise gestärkt werden sollte (n=1),
- Impfungen für mich nicht notwendig erscheinen (n=1),
- ich an einer klinischen Studie teilnehme (n=1),
- ich meine gesunde Lebensweise pflege (n=1),
- ich selten krank bin (n=2),
- ich eine Stammzelltransplantation hatte (n=1),
- es aufgrund der Entzündungsaktivität nicht möglich ist (n=1)“ bzw.
- „ich zu bequem bin, um einen Arzt aufzusuchen (n=1)“.

Zwei Patienten gaben an, dass andere als die vorgegebenen Bedenken bestünden, benannten diese aber nicht genauer. 76 (47,2%) Patienten formulierten keine eigenen Argumente und stimmten auch nicht den im Fragebogen vorgegebenen Vorbehalten zu.

Tabelle 11: Vorbehalte gegen die Durchführung von Schutzimpfungen (Mehrfachnennung möglich)

Ich vermeide Schutzimpfungen, weil	Zustimmung absolut	Zustimmung in %
ich befürchte, dass sich die Darmerkrankung dadurch verschlimmern wird.	17	10,6
mein Immunsystem nicht intakt ist.	45	28,0
ich Nebenwirkungen der Impfung befürchte.	40	24,8
ich generell gegen Impfungen bin.	3	1,9
eine Impfung aufgrund meiner Medikation wirkungslos ist.	8	5,0
die Impfungen zu schmerzhaft sind.	1	0,6
sie zu zusätzlichen Arztterminen führen.	5	3,1
mir mein Hausarzt davon abgeraten hat.	17	10,6
mir ein Heilpraktiker davon abgeraten hat.	3	1,9
mir meine Angehörigen davon abgeraten haben.	3	1,9
kein Impfstoff zur Verfügung stand.	0	0,0
mich Berichterstattungen aus den Printmedien verunsichert haben.	8	5,0
mich Berichterstattungen aus dem Fernsehen verunsichert haben.	8	5,0
mich Berichterstattungen aus dem Internet verunsichert haben.	2	1,2
eine saisonale Grippe eine harmlose Erkrankung ist.	12	7,5
ich mich unzureichend über Impfungen aufgeklärt fühle.	13	8,1
andere Gründe bestehen wie...	14	8,7
regelmäßige Saunagänge stärken mein Immunsystem.	1	
nach einer Impfung zeigte ich Grippe-symptome.	1	
mein Immunsystem ist intakt genug.	1	
mein Immunsystem sollte auf natürliche Weise gestärkt werden.	1	
Impfungen erscheinen für mich nicht notwendig.	1	
ich lehne es wegen einer Studienteilnahme ab.	1	
ich pflege sowieso eine gesunde Lebensweise.	1	
ich bin selten krank.	2	
ich hatte eine Stammzelltransplantation.	1	
ich denke, es ist wegen der erhöhten Entzündungsaktivität nicht möglich.	1	
ich bin zu bequem, um zum Arzt zu gehen.	1	
keine genaue Benennung.	2	

5. Diskussion

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung unter Bezugnahme auf die eingangs aufgestellten Ziele und Fragestellungen diskutiert. Es erfolgt das Aufzeigen zentraler Befunde und die kritische Bewertung der Studie im Hinblick auf den aktuellen Wissensstand.

Impfstatus

58,4% der Patienten haben auf Grund ihrer Erkrankung und der Therapie mit Immunsuppressiva ein höheres Risiko, an Infektionen zu erkranken. In Anbetracht der Tatsache, dass eine durch die STIKO angestrebte und konsequent durchgeführte Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ B, Poliomyelitis, Hepatitis B, Pneumo- und Meningokokken, MMR und Varizellen mit dem 15. Lebensmonat abgeschlossen sein sollte, müsste ein nahezu vollständiger Impfschutz bereits vor der Diagnose einer CED-Erkrankung gegeben sein. Zum späteren Zeitpunkt wären somit nur noch Auffrischungen des Impfschutzes nötig (STIKO 2010). Doch die Umsetzungen dieser Empfehlungen zeigen sich anhand bereits durchgeführter epidemiologischer Erfassungen großer Populationen zum Impfstatus als schwach. Da bei CED-Patienten unter immunsupprimierender Therapie Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus, dem Hepatitis B-Virus, dem humanen Papillomavirus und dem Influenzavirus beschrieben wurden (Toruner et al. 2008, Wasan et al. 2010, Sánchez-Tembleque et al. 2013, Lu et al. 2009) und alle hier aufgelisteten Infektionen durch eine entsprechende Schutzimpfung vermeidbar wären, soll die Diskussion ihrer Ergebnisse zuerst erfolgen. Anschließend erfolgt die Betrachtung krankheitsunspezifischer Impfungen.

Varicella-Zoster-Virus

Das auch als Humanes-Herpes-Virus-3 bezeichnete und zur Gruppe der 8 Herpes-Viren gehörende doppelsträngige DNA-Virus führt nach Erstkontakt durch Tröpfcheninfektion zum Erscheinungsbild der Windpocken (Varizellen) und kann nach jahrelanger Latenzphase reaktiviert durch verschiedene Faktoren zur typischen „Gürtelrose“ (Herpes zoster) führen. Als solche Auslöser werden ein höheres Alter und ein komprimierter Immunstatus angesehen (RKI 2013b). Auch aus diesem Grund sieht die STIKO unabhängig von einer geplanten Immunsuppressionstherapie zwei Impfungen im Abstand von 6 Wochen für seronegative Patienten vor (STIKO 2010).

Sollte eine Behandlung bereits begonnen worden sein, so ist die Durchführung des Impfprogramms im Anschluss an eine dreimonatige Wartezeit anzustreben (Rahier et al. 2009). 95% der Teilnehmer dieser Studie erhielten nie eine Impfung gegen Varizellen, dies war in der untersuchten Kohorte von Teich et al. ähnlich (Teich et al. 2011). Auf Grund der Fragebogenanamnese und der Angaben zu einer stattgehabten Varizellenerkrankung konnte jedoch 104 (64,1%) der 161 Befragten ein Impfschutz zugestanden werden, 5 dieser Patienten waren in der Vergangenheit geimpft worden. Damit liegt die Zahl unter den Ergebnissen der Studie aus Los Angeles, bei der 81% der Studienteilnehmer auf Grund ihrer Krankengeschichte einen Schutz vor Windpocken angeben konnten (Melmed et al. 2006).

Bei 3 (1,9%) Patienten gilt der Impfstatus auf Grundlage der festgelegten Kriterien als unbekannt. Schlussfolgernd verfügten 54, darunter 32 (59,3%) immunsupprimierte Patienten zum Erhebungszeitpunkt weder über eine Impfung, noch hatten sie eine Infektion mit Varizellen durchgemacht, waren somit also nicht vor einer Ansteckung geschützt.

Mehrere Studien konnten fatale Windpockeninfektionen bei CED-Patienten und anderen Patientengruppen unter Immunsuppressionstherapie belegen (Vonkeman et al. 2004, Leung et al. 2004), was die Wichtigkeit einer solchen Impfung nochmals unterstreicht. Ein für die Einschätzung des Immunstatus hilfreicher Varizellentiter lag nur bei 7,5% der Patienten vor, seine Auswertung bewies bei allen 12 Studienteilnehmern auf Grund einer bereits durchgemachten Windpockeninfektion einen ausreichenden Schutz. Konsequenterweise wäre bei Erstkontakt eines CED-Patienten in der Ambulanz ein VZV-Titer zu bestimmen.

Nur bei Patienten mit früherer VZV-Infektion ist nach Persistenz in Spinal- und Hirnnervenganglien die Reaktivierung eines Herpes zoster möglich. Vorwiegend wird dieses bei immungeschwächten bzw. älteren Personen über 50 Jahren beobachtet (RKI 2013b). In einer Studie von Gupta et al. kam es unter der Behandlung mit Kortikosteroiden und Immunmodulatoren zu Erkrankungen an Herpes zoster (Gupta et al. 2006). Auch hier verweist das RKI auf die einschränkenden Hinweise zur Impfung seronegativer Patienten unter Immunsuppression im Epidemiologischen Bulletin aus dem Jahr 2005. Simultan zur Impfung gegen Varizellen ist die Impfung gegen Herpes zoster auf Grund der Verwendung eines Lebendimpfstoffs während einer solchen Therapie kontraindiziert (STIKO 2005). Eine Impfung gegen Herpes zoster für Patienten mit Immundefizienz wurde im Jahr 2010 durch die STIKO nicht empfohlen (STIKO 2010).

Hepatitis B

Von 161 befragten Teilnehmern hatte die Mehrheit mit 107 (66,5%) Studienteilnehmern zum Erhebungszeitpunkt keinen Impfschutz gegen Hepatitis B. Trotz der von der ECCO für alle CED-Patienten empfohlenen Hepatitis-B-Impfung zur Vermeidung fulminanter Hepatitiden unter Immunsuppression (Rahier et al. 2009), wiesen bereits veröffentlichte genauso wie die vorliegende Studie eine geringe Zahl an Impfungen auf (Melmed et al. 2006, Teich et al. 2011, Wilckens et al. 2011). Erfreulich ist nur die Tatsache, dass 30 (69,8%) immunsupprimierte Patienten den größten Anteil der 43 Impfungen bei der Hepatitis-B-Impfung repräsentierten.

Die Infektionswege für Hepatitis B sind vielfältig. Eine Übertragung ist sowohl durch Blutprodukte, die Arbeit in Berufen des Gesundheitswesens sowie sexuellen Kontakt, als auch durch intravenösen Drogengebrauch, Tätowierungen und Piercings möglich (RKI 2013a). Alle hier dargestellten Risikofaktoren machen die aktive Immunisierung gegen HBV unabhängig von der Immunsuppressionstherapie unabdingbar. In der Analyse von Melmed et al. hatten 75 (44%) Patienten einen Risikofaktor für Hepatitis B, trotz dem waren nur 31% von ihnen gegen HBV geimpft (Melmed et al. 2006).

Diese schlechte Bilanz konnte durch Zahlen der vorliegenden Studie bestätigt werden, denn nur 37,5% der 64 Patienten mit einer Gefahreneinschätzung haben gleichzeitig einen entsprechenden Impfschutz.

Die Diskrepanz zwischen Risikoeinschätzung und Impfverhalten ist als äußerst kritisch zu bewerten, eine Erklärung könnte sein, dass den Patienten die genannten Auswahlmöglichkeiten zuvor nicht als Risikofaktoren für die Infektion mit Hepatitis B bekannt waren bzw. eine Beschäftigung mit dieser Thematik nicht erfolgte. Ob sie sich im Anschluss der Befragung auf Grund der Risikobewertung einer Impfung unterziehen würden, wäre für die Auswertung interessant gewesen.

Influenza

Die STIKO sieht unabhängig vom Alter eine Impfung gegen die saisonale Grippe für alle CED-Patienten vor (STIKO 2010), unterstützt wird dies durch die Angaben der ECCO, die diese Impfung auch unabhängig von einer Immunsuppressionstherapie empfiehlt (Rahier et al. 2009). Bedenklich ist in diesem Zusammenhang das Ergebnis einer Befragung von niedergelassenen Ärzten aus dem Jahr 2009, von denen ein Drittel angab, besonders gefährdete Patientengruppen nicht gesondert zur saisonalen Gripeschutzimpfung zu motivieren (Wortberg et al. 2009). Dies könnte ein Erklärungsansatz für die 32,2% der 161 Patienten sein, die trotz ihrer Erkrankung zum Erhebungszeitpunkt noch nie eine Grippeimpfung in Anspruch genommen hat.

Mehrere Studien untersuchten in den letzten Jahren die Wirksamkeit der Influenzaimpfung unter Immunsuppressionstherapie, speziell bei der Behandlung mit Anti-TNF- α -Antikörpern. In zwei Studien konnte festgestellt werden, dass die analysierten Titer bei einem Großteil der Patienten unter Anti-TNF- α -Antikörper-therapie (80%-94%) zwar einen ausreichend hohen Schutz bewiesen, der aber nach der Impfung bei allen drei untersuchten Stämmen unterschiedliche und im Vergleich zu den unmedizierten Patienten niedrigere Werte annahm (Gelinck et al. 2008, Mamula et al. 2007). Die Impfbeteiligung der Patienten mit Anti-TNF- α -Antikörpern unterschied sich nicht signifikant von der der Patienten ohne Immunsuppressionstherapie (51,2% vs. 59,4%).

HPV

Die STIKO empfiehlt die Immunisierung von Patientinnen im Alter von 12 bis 17 Jahren am besten vor einer möglichen Infektion mit einem HPV-Typ durch den ersten sexuellen Kontakt. Frauen mit einer gesicherten CED sind zudem einem höheren Risiko ausgesetzt, an HPV zu erkranken und weisen mehr Veränderungen bei den zytologischen Abstrichen (Pap-Abstriche) des Gebärmutterhalses auf (Bhatia et al. 2006, Kane et al. 2008). Ebenso wurde festgestellt, dass die Assoziation von Immundefizienz und Infektionsgefahr bei Patientinnen, die Immunsuppressiva einnahmen, besonders stark war (Kane et al. 2008). 57 (64,8%) der 88 an der Studie teilnehmenden Frauen wurden in den vergangenen 12 Monaten mit einer immunsupprimierenden Medikation therapiert.

Von den untersuchten Patientinnen waren jedoch lediglich 6 dreimal gegen das humane Papillomavirus geimpft. Eine weibliche Patientin konnte zwei Impfungen, also keinen vollständigen Impfschutz vorweisen, da nach aktueller Studienlage nur bei gleichzeitiger vollständiger Impfserie durch 3 Impfdosen von einer hohen Wirksamkeit des Impfstoffes ausgegangen werden kann (STIKO 2009).

Pneumokokken

Die STIKO sieht in ihrem Impfprogramm eine Pneumokokkenimpfung mit 23-valentem Polysaccharid-Impfstoff und die Boosterung, nach je 5 Jahren vor (STIKO 2010). Dass diese Impfung besonders vor dem Beginn einer Immunsuppressionstherapie erfolgen soll, wird durch die Ergebnisse einer Studie zur Bewertung der immunologischen Antwort von Melmed et al. deutlicher. Er betrachtete drei verschiedene Gruppen: CED-Patienten mit immunsupprimierenden Medikamenten und Anti-TNF- α -Antikörpern, CED-Patienten ohne Immunsuppression sowie gesunde Studienteilnehmer. Er stellte bei den immunsupprimierten Patienten die geringste immunologische Antwort auf die durchgeführte Impfung fest (Melmed 2008).

Die Betrachtung der Pneumokokken-Impfung scheint zudem durch den nachgewiesenen Zusammenhang von Schweregrad der Infektion und Intensität der immunsuppressiven Behandlung (Ritz und Jost 2001, Damergis et al. 2010) gerade für CED-Patienten von großer Bedeutung zu sein. Die Ergebnisse der Studie zeigten sich hierzu aber unabhängig von der Medikation als ungenügend, Immunsupprimierte konnten keine höhere Durchimpfungsrate nachweisen. Insgesamt lag der Anteil von Impfungen mit 10,6% sehr niedrig, entsprach aber den in vorangegangenen Studien ermittelten Werten von 11% (Teich et al. 2011) und 9% (Melmed et al. 2006).

Krankheits- und therapieunabhängige Empfehlungen

Tetanus und Diphtherie

Die Analyse der Impfausweise ergab, dass nur rund 83,9% der Patienten einen Impfschutz gegen Wundstarrkrampf (Tetanus) besaßen, immunsupprimierte Patienten waren nicht häufiger geimpft als das übrige Patientenkollektiv. Trotz dieses Defizits lag die Zahl zum einen höher als die vom RKI ermittelte Impfquote von 71,4% (Poethko-Müller und Schmitz 2013), zum anderen weit über den Ergebnissen anderer Studien mit 45% (Melmed et al. 2006) und 63% (Wilckens et al. 2011) Tetanusimpfungen in den letzten 10 Jahren. Ein Zusammenhang zwischen Alter und Impfstatus und damit größere Impflücken bei den älteren CED-Patienten konnten nicht bestätigt werden.

Auch im Fall der Diphtherie wird die Immunisierung als wichtigste Maßnahme in der Bekämpfung angesehen und die Erreichung eines historischen Tiefstandes von Diphtheriefällen in Europa den Impfprogrammen zugeschrieben (RKI 2011). Die in Jena ermittelte Impfquote für Diphtherie betrug 80,7%. Die 2011 deutschlandweit ermittelten Impfquoten des RKI von 57,1% (Poethko-Müller und Schmitz 2013) unterstützt durch die Erhebungen von Teich et al., die nur bei zwei Dritteln ihrer Patienten eine Impfung gegen Tetanus und Diphtherie nachweisen konnten (Teich et al. 2011), liegen damit unter den durch die vorliegende Arbeit ermittelten Impfquoten.

Pertussis

Die gegen Keuchhusten geimpfte Patientengruppe umfasste lediglich 23% der Studienteilnehmer und bestätigte damit den vom RKI als ungenügend bezeichneten Schutz vor dieser hochansteckenden Infektionskrankheit (Poethko-Müller und Schmitz 2013). Die STIKO empfiehlt seit 2009 eine einmalige Tetanus-Diphtherie-Pertussis-Auffrischimpfung als Kombinationsimpfung im Erwachsenenalter (STIKO 2010). Trotz der Tatsache, dass verfügbare Kombinationsimpfstoffe mit vermindertem Antigengehalt nur für Auffrischungen zugelassen sind, genügt auch bei fehlender Grundimmunisierung gegen Pertussis oder bei unbekanntem Impfstatus (42 (26,1%) Patienten) der Einsatz eines TdaP-(IPV)-Kombinationsimpfstoffs (Booy et al. 2010). Die Umsetzung dieser Empfehlung ist auch von enormer Wichtigkeit, da die durch Impfung oder Erkrankung erreichte Immunität bei Keuchhusten auf 4 bis 12 Jahre begrenzt ist (Wendelboe et al. 2005). Aus diesem Grund wäre der Sinn einer Wiederholung der Impfung mit jeder Auffrischung des Tetanus- und Diphtherieschutzes bei Patienten mit Immundefizienz zu diskutieren.

MMR

Gegen Masern konnten insgesamt 149 (92,6%) Patienten, gegen Mumps 36 (22,4%) und gegen Röteln 39 (24,2%), darunter 20,5% der Männer und 27,3% der Frauen einen ausreichenden Impfschutz vorweisen. Bei den Impfungen gegen Mumps und Röteln zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil bei denjenigen Patienten, die Immunsuppressiva einnahmen.

Die Impfung gegen MMR muss an dieser Stelle erwähnt werden, da kaum eine andere Impfung einen so großen Anteil an unbekannten Impfbilanzen aufwies wie diese. Bei mehr als einem Drittel konnte keine Aussage über den Impfstatus gemacht werden. Eine Ursache könnte die Einführung der Masernimpfung im Jahr 1970 sein.

Die Impfung gegen Mumps, Masern und Röteln hat durch eine mäßige Grundimmunisierung im Kindesalter für Jugendliche und Erwachsene an Bedeutung gewonnen. Zudem gehen Experten davon aus, dass eine Verschiebung der Erkrankungen in das höhere Alter stattgefunden hat, die verursacht wird durch eine geringe Virenexposition der Kinder und damit der Erwachsenen (Quast und Arndt 2009). Aus diesem Grund bestehen Empfehlungen bei allen nach 1970 geborenen ungeimpften oder in der Kindheit einmal geimpften Patienten über 18 Jahre, eine einmalige Schutzimpfung gegen Masern durchzuführen (Weismüller 2011, STIKO 2010). 5 (6,6%) der 76 nach dem Jahr 1970 geborenen Studienteilnehmer konnten keinen Impfschutz durch nur eine Impfung in der Kindheit vorweisen, bei 7 (9,2%) von ihnen blieb der Impfschutz unbekannt.

Damit entsprachen die Impfbilanzen der vorliegenden Studie den beim bundesweiten Gesundheitsmonitoring des RKIs ermittelten Impfquoten (Poethko-Müller und Schmitz 2013). Sie unterstreichen damit nicht zuletzt die Entwicklung der Maserninfektionen in Deutschland, die sich im Vergleich zum Jahr 2010 verdoppelten (RKI 2012).

Da die Empfehlungen der STIKO eine Grundimmunisierung im Kindesalter vorsieht (STIKO 2010), also in einem Zeitraum, in dem die meisten Patienten noch nicht erkrankt waren, erklären sich diese Zahlen des immunsupprimierten Patientenkollektivs trotz Kontraindikation der Impfung während der Therapie, zudem gehören zwei Drittel dieser Patienten zu den nach 1970 geborenen Studienteilnehmern. Neben einer serologischen Untersuchung der Titer gegen Varizellen und Hepatitis B ist auch die Titerbestimmung gegen MMR bei unbekannter Impfvergangenheit ratsam (Wasan et al. 2010). Der Sinn liegt in der Wichtigkeit einer sicheren Aussage über den tatsächlichen Schutz noch vor Beginn der immunsuppressiven Therapie.

Therapie

Die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt, zum einen stieg der Anteil von Patienten mit Immunsuppressionstherapie zum anderen kamen Immunsuppressoren und Biologica immer früher und häufiger zum Einsatz (López-Serrano et al. 2013, Weismüller 2011, Viget et al. 2008). Ein großer Arzneimittelreport aus dem Jahr 2010 konnte einen steigenden Umsatz dieser Präparate in Deutschland nachweisen (Glaeske et al. 2010).

Von zentraler Bedeutung ist dabei die im Rahmen ihres Wirkmechanismus entstehende potenzielle Risikoerhöhung für Infektionen, die für alle gegenwärtig zur immunsuppressiven Behandlung eingesetzten Präparate gilt. Mehr als die Hälfte der CED-Patienten ist jedoch im Krankheitsverlauf auf den Einsatz von Thiopurinen, Steroiden oder Anti-TNF- α -Antikörpern angewiesen (Dignass et al. 2011) und damit diesem Risiko ausgesetzt. 94 (58,4%) der 161 Patienten dieser Studie bekamen ein Immunsuppressiva und bestätigen damit die geschilderte Entwicklung.

Die detaillierte Analyse der Medikation ergab, dass an erster Stelle Glukokortikoide und Azathioprin, gefolgt von Anti-TNF- α -Antikörpern eingenommen wurden. Calcineurin-inhibitoren wie Ciclosporin A und Tacrolimus sowie Methotrexat wurden vergleichsweise selten eingesetzt. Dies entsprach einer Studie mit 102 CED-Patienten am Lehrkrankenhaus Lueneburg, von denen 46,1% AZA/6-MP und 22,6% Adalimumab oder Infliximab einnahmen. Glukokortikoide wurden bei der vorliegenden Studie zwar ebenfalls am häufigsten, aber nur in der Hälfte aller Fälle verschrieben (51,6% vs. 75%) (Wilckens et al. 2011).

Das Spektrum der Infektionen unter immunsupprimierender Medikationstherapie wird als groß beschrieben (Aberra et al. 2003), zudem scheint trotz der unbestimmten Prävalenz auftretender Infektionen bei derzeitiger Studienlage ein Zusammenhang zwischen Art der Infektionserkrankung und der eingenommenen Medikation zu bestehen (Toruner et al. 2008, Aberra und Lichtenstein 2005, Esteve et al. 2004). Trotz der erhöhten Infektionsgefahr mit dem Varizella-Zoster-Virus unter AZA, waren von 66 (41%) befragten Patienten, die gleichermaßen verteilt auf MC und CU AZA erhielten, nur 69,7% gegen Varizellen geschützt.

53 (32,9%) Patienten erhielten laut Fragebogen mehrere verschiedene Medikamente innerhalb der letzten 12 Monate, darunter teilweise auch in Kombination. Experten gehen davon aus, dass Patienten unter Mehrfachimmunsuppression einem noch höheren Risiko ausgesetzt sind an opportunistischen Infektionen zu erkranken als unter der Einnahme eines Einzelpräparats. Toruner et al. stützen dies mit dem Ergebnis ihrer Fall-Kontrollstudie, welches eine odds ratio (statistische Maßzahl, die eine Aussage über die Stärke eines Zusammenhangs zweier Merkmale erlaubt) von 2,6 für das Auftreten von opportunistischen Infektionen unter Glukokortikoiden, AZA/6-MP oder Infliximab ermittelte, die durch die gleichzeitige Einnahme mehrerer dieser Medikamente auf 12,9 stieg. Bei der Einnahme von AZA mit Glukokortikoiden wurde das Infektionsrisiko 15fach erhöht (Toruner et al. 2008). 53 und damit ein Großteil der immunsupprimierten Patienten nahmen eine Kombination ein, die Glukokortikoide enthielt.

Unter Betrachtung dieser Aspekte erscheint eine routinemäßige Impfkontrolle im Vorfeld sinnvoll, da eine immunsuppressive Therapie im Krankheitsverlauf einer gesicherten CED-Erkrankung relativ wahrscheinlich ist bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik eine Umstellung der Therapie mit Einsatz neuer oder zusätzlicher Medikamente erfordert. Zudem ist zu bedenken, dass ein akuter Schub den unverzügerten Einsatz einer solchen Behandlung bedingen und nicht durch ein Impfprogramm verschoben werden kann.

Der Patient sollte aus diesem Grund nicht nur über die Möglichkeit eines erhöhten Infektionsrisikos aufgeklärt sein, er sollte zudem eintretende Infektionszeichen wie Fieber, Schwitzen, Schüttelfrost, Dyspnoe oder erhöhten Harndrang (Pham et al. 2005) frühzeitig erkennen, richtig einordnen und schnellstmöglich einen Arzt aufsuchen.

Anti-TNF- α -Antikörper

Leitliniengerecht bei komplizierten Verläufen von MC und CU eingesetzt, zeigt sich ihr Nebenwirkungsprofil auf Grund der Studienlage als ausgeprägt (Bongartz et al. 2006, Herrlinger 2013). Gerade in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin (Herrlinger 2013, Toruner et al. 2008) sollte ihre Verschreibung daher überlegt erfolgen. Aus diesem Grund wurde der Impfstatus einer allgemein steigenden Anzahl von Patienten mit Anti-TNF- α -Antikörper-Therapie im Ergebnisteil auf Seite 35 gesondert betrachtet.

Bei insgesamt 43 (26,7%) Studienteilnehmern bestand die Therapie unter anderem aus der Behandlung mit Anti-TNF- α -Antikörpern. Von den 87 Patienten mit der Diagnose MC erhielten 32 (36,8%), von den 73 CU-Patienten nur 11 (15,1%) eine derartige medikamentöse Behandlung. Der Einsatz erfolgte besonders bei den jungen Patienten unter 30 Jahren, von denen 18 (38,3%) Anti-TNF- α -Antikörper innerhalb der letzten 12 Monate erhielten.

Beim Vergleich mit nicht immunsupprimierten Studienteilnehmern konnten Patienten unter Anti-TNF- α -Antikörpertherapie leider keine höheren Impfquoten nachweisen. Von niedriger Relevanz ist der mittels p-Wert bewiesene signifikante Unterschied bei der Mumps- und Rötelnimmunisierung, hier wurden durch die vorliegende Arbeit trotz vorhandener Defizite deutlich höhere Impfquoten bei den immunsupprimierten Patienten festgestellt (Mumps 51,9% vs. 16,7%, Röteln 59,3% vs. 16,7%).

Beim Vergleich von 67 nicht immunsupprimierten und 39 mit Anti-TNF- α -Antikörpern behandelten Patienten in der Arbeit von Teich et al. konnten wie in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, tendenziell hatten jedoch die Nichtimmunsupprimierten bei dieser Erhebung mehr Impfungen wahrgenommen. Unter den Patienten mit Anti-TNF- α -Antikörpertherapie konnten bei den Patienten aus Jena im direkten Vergleich mit der Studie von Teich in Bezug auf die Impfungen gegen Tetanus und Diphtherie deutlich bessere Impfbeteiligungen festgestellt werden (88% versus 60%). Dies traf auch für die mindestens zweifache Impfung gegen Mumps (51,9% versus 5,1%), Masern (85% versus 38,5%), Röteln (59,3% versus 10,3%) und Pertussis innerhalb der letzten 10 Jahre (31,0% versus 15,4%) zu. Der Schutz gegen Hepatitis B war vergleichbar mit den Angaben von Teich (35,1% versus 35,9%) (Teich et al. 2011).

Titerbestimmung

Von den 161 an der Studie teilnehmenden Patienten lag bei 59 (36,6%) eine aktuelle Titerbestimmung für Hepatitis B vor. Bei 24 Patienten erwies sich der Titer mit >99 UE/L (RKI 2013a) als ausreichend, bei 6 Patienten war der Schutz nicht ausreichend (zwischen 10 UE/L und 99 UE/L (RKI 2013a)). Bemerkenswert sind die 29 Studienteilnehmer, die einen unzureichenden Titer mit Werten <10 UE/L aufwiesen, obwohl 3 von ihnen eine und 8 sogar 3 HBV-Impfungen im Vorfeld der Titerbestimmung vorweisen konnten. Eine Abänderung des Titers erfolgte bei 3 Patienten ohne nachweisbare aktive HBV-Infektion und fehlender Impfdokumentation, denen trotz dem ein ausreichender Schutz durch den Titer bestätigt wurde. Auf Grundlage dessen scheint für die Gewährleistung des Schutzes die Überprüfung der immunologischen Impfantwort ein Monat nach der letzten Impfung (Rahier et al. 2010) und gegebenenfalls die Durchführung einer weiteren HBV-Impfung bei inadäquater Reaktion des Patienten von großer Bedeutung zu sein. Um einer Hepatitisreaktivierung bei komprimiertem Immunstatus entgegenzuwirken, sollten sich daher besonders Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für eine Ansteckung mit Hepatitis B vor dem Beginn einer Immunsuppressionstherapie einer serologischen Diagnostik unterziehen (Esteve et al. 2004).

Die Titerbestimmung ist primär nicht als Nachweis vielleicht in der Vergangenheit durchgeführter Impfungen zu werten. Vielmehr spielt sie bei CED-Patienten auf Grund des geschwächten Immunsystems eine Rolle bei der Einschätzung der Wirksamkeit erfolgter Schutzimpfungen. Die STIKO rät allgemein zu einer serologischen Überprüfung des Impfschutzes für Anti-HBs bei Risikogruppen, zu denen CED-Patienten mit immunmodulierender Behandlung zählen (STIKO 2010).

Die Option einer Veränderung der Impfstoffdosierung zur Erhöhung der Effektivität bei CED-Patienten (Carrera et al. 2013) ist jedoch kritisch zu sehen, da unterschiedliche Faktoren wie Alter und Umfang der Immunsuppressionstherapie in die Betrachtung eingeschlossen werden müssten. Die Empfehlungen wären in ihrer Formulierung komplizierter und durch einen großen Umfang unübersichtlich und schwerer durchsetzbar.

Es sollte jedoch diskutiert werden, ob eine generelle Empfehlung zur Überprüfung des Titers bei allen Patienten mit Risikofaktoren und einer geplanten Langzeitimmunsuppressionstherapie nicht sinnvoll wäre. Sie könnte dem Patienten und behandelnden Arzt die Möglichkeiten zur Korrektur sonst unerkannter Lücken im Schutz einer bei CED-Patienten schwer verlaufenden Infektion und damit verbunden mehr Sicherheit geben.

Auslandsaufenthalt und Reiseimpfungen

Das Risiko, sich bei einer Reise ins Ausland mit einer Infektionskrankheit anzustecken, ist gerade für CED-Patienten unter Immunsuppressionstherapie deutlich erhöht (Weismüller 2011). Die deutschlandweit durch das RKI ermittelte Impfquote wies bei lediglich 27,4% der Erwachsenen einen Schutz gegen Hepatitis A nach (Poethko-Müller und Schmitz 2013), in Jena liegt die Impfquote mit 18% noch tiefer. Nur 17 (10,6%) Patienten waren zudem gegen Hepatitis A und B gleichzeitig geimpft. Die Studie konnte erfreulicherweise bei den Reisenden, unabhängig von der Risikoeinschätzung des Gebietes, eine höhere Impfrate bei Hepatitis A und B feststellen. Bei der Impfung gegen Hepatitis B zeigten sich die Werte der Reisenden gegenüber den Nichtreisenden sogar als signifikant höher ($p=0,03$).

Ob die Mehrimpfungen aus den Reisen oder den eingeschätzten Risikofaktoren resultieren, ist jedoch fraglich. Denn auch die Impfbeteiligung der Patienten, die für sich in der Eigenanamnese ein Risiko für Hepatitis B sahen, lag nur 17,7 % höher als bei den Patienten, die sich keiner Gefahr ausgesetzt fühlten. Der genaue Grund für die Impfungen gegen Hepatitis A und B wurde im Rahmen der Studie nicht genauer erfragt, durch die Patienten erfolgte auch keine Bewertung bzw. Einstufung des bereisten Landes als mögliches Risikogebiet. Für die Auswertung ist also nicht klar, ob die Studienteilnehmer im Vorfeld der Reise die Gefahr ihres Auslandsaufenthalts bzw. extra dafür eine Impfung wahrnahmen.

Risikofaktor Alter

Wie in der Einleitung beschrieben, trägt auch ein fortgeschrittenes Alter zur Risikoerhöhung für Infektionen bei. 19 (61,3%) der über 50-jährigen Patienten sowie 1 (5%) Patient älter als 60 Jahre erhielten zudem im Zuge ihrer Behandlung Immunsuppressiva und sind damit einer weiteren zusätzlichen Gefahr für Infektionen ausgesetzt.

Die vorliegende Studie konnte nur eingeschränkt die Vermutung bestätigen, dass mit steigendem Alter die Impflücken weiter zunehmen (Wahle 2009). So ergab die Analyse der Ausweise, dass die Gruppe der über 60-Jährigen tatsächlich bei einigen Impfungen signifikant schlechter abschnitt. Besonders auffällig war dies bei den Impfungen gegen Hepatitis A und B sowie der Schutzimpfung gegen Poliomyelitis, für die auch andere Studien eine bessere Durchimpfungsrate bei den jüngeren Teilnehmern verzeichnen konnten (Wilckens et al. 2011, Poethko-Müller und Schmitz 2013). Die ebenso starke Abnahme der Prävalenz für die Impfungen gegen Hepatitis A und B mit steigendem Alter offenbarte sich auch bei der Erhebung des RKI in der Allgemeinbevölkerung (Poethko-Müller und Schmitz 2013).

In Bezug auf Hepatitis B könnte man die Ergebnisse des Jenaer Patientenkollektivs durch die 50% der unter 30-Jährigen erklären, die für sich auf Grund der Vorgaben des Fragebogens ein HBV-Risiko einschätzten, bei den Patienten älter als 50 Jahre sahen sich nur 20% möglichen Risikofaktoren ausgesetzt. Die Arbeit in Pflegeberufen und die damit verbundene Gefahr von Nadelstichverletzungen und des Kontakts mit infiziertem Blut sowie Tätowierungen und Piercings stellen nicht ausnahmslos, aber überwiegend Risikofaktoren für jüngere Studienteilnehmer dar.

Im Zusammenhang mit den angegebenen Reisen war jedoch festzustellen, dass sich die älteren Patienten nicht seltener im Ausland aufhielten als die jüngeren. In jeder Altersgruppe unternahmen etwa die Hälfte der Studienteilnehmer in den letzten zwei Jahren Reisen außerhalb Deutschlands und auch 36,9% der Patienten über 50 Jahren hielten sich dabei in Gebieten mit mittlerem oder hohem Risiko für die Ansteckung mit Hepatitis B auf. Nur 13,7% dieser Altersgruppe verfügten jedoch unabhängig von der Reiseanamnese über einen entsprechenden Schutz. Nur 9,8% von ihnen waren gegen Hepatitis A geimpft.

Auf der anderen Seite stieg die Lebenszeitprävalenz der Impfung (mindestens eine erhaltene Impfung in der Vergangenheit) gegen Influenza unter den CED-Patienten in Jena ebenso mit höherem Alter wie in der Gesamtbevölkerung (Poethko-Müller und Schmitz 2013). Bei der vorliegenden Studie lag sie bei der Altersgruppe über 50 Jahre mit 84,3% signifikant höher als bei den Patienten unter 30 Jahre (46,8%). Im Jahr 2010 ließen sich 35 (74,5%) der Patienten im Alter von 19-29 Jahren nicht gegen die saisonale Grippe impfen, unter den über 50-Jährigen lag diese Zahl bei 20 (39,2%). Ein Grund dafür könnten häufigere Hausarztbesuche und eine erhöhte Präsenz dieser Impfung in den Medien sein.

Bei den Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Varizellen, Pneumokokken und FSME lagen die geringsten Abweichungen im Impfstatus der verschiedenen Altersgruppen vor, hier konnte die vorliegende Arbeit keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Zu den vergleichsweise geringeren Impfbeteiligungen des älteren Patientenlientels kommen fehlende aussagekräftige Nachweise der Impfungen in den dafür vorgesehenen Dokumenten. Unabhängig von der Impfung liegt der Zeitpunkt der Grundimmunisierung häufig Jahrzehnte zurück, so dass sich Patient und Angehörige oft nicht an eine erfolgte oder nicht erfolgte Impfung erinnern können. Hinzu kommt der Einsatz neuer Dokumente, die keinen Aufschluss über Impfungen des Kindesalters geben. Gleichzeitig lässt dies aber auch auf eine fehlende Sorgfalt im Umgang mit diesem für CED-Patienten so wichtigen Dokument schließen. Auf Grund des Zusammenspiels von höherem Alter und niedrigerer Impfbeteiligung dieser Patientengruppe, bedarf die Impfstrategie zur erfolgreichen Risikominderung noch größerer Durchsetzungsfähigkeit und Aufmerksamkeit.

Impfbereitschaft

Die Mehrheit der Bevölkerung steht Impfungen nicht kritisch gegenüber (Wahle 2009). In der Studie von Teich et al. erklärten sich 80,3% bereit, alle erforderlichen Impfungen durchführen zu lassen (Teich et al. 2011). Die vorliegende Studie deckte im Vergleich dazu eine hohe Anzahl an Patienten mit Vorbehalten in Bezug auf Schutzimpfungen auf, wobei nur 3 Patienten generell Schutzimpfungen ablehnten. Mehr als die Hälfte aller befragten Studienteilnehmer (52%) stimmte einem oder mehreren Bedenken zu bzw. formulierte selbst Vorbehalte.

Am häufigsten wurden unter Gesunden mögliche Nebenwirkungen von Impfungen kritisiert (Poethko-Müller und Schmitz 2013), bei Patienten mit CED zeigte sich aber das Argument eines nicht intakten Immunsystems bei der Entscheidung für oder gegen eine Impfung als noch bedeutsamer. Ein Kritikpunkt, der bei der Befragung der gesunden Bevölkerung auf Grund des fehlenden Krankheitsaspekts sicher keine Rolle spielt. Welche expliziten Gefahren diese 45 (28%) Patienten in dieser Vorstellung sahen, ist durch die Möglichkeit der Mehrfachantwort nachvollziehbar. 17 (37,8%) dieser 45 Patienten gaben gleichzeitig an, eine Verschlechterung durch weitere entzündliche Schübe ihrer CED zu befürchten, 16 (35,6%) hatten Angst vor Nebenwirkungen und 4 (8,9%) Patienten glaubten, dass die Impfung unter Immunsuppressionstherapie wirkungslos sei.

Auch wenn sich die Datenlage zu Impfungen bei CED-Patienten begrenzt zeigt, besteht die generelle Expertenmeinung, dass Impfungen bei diesen Patienten nicht mit einer Zunahme der entzündlichen Aktivität assoziiert sind (Melmed 2009, Sands et al. 2004, Fomin et al. 2006). Auch bei vergleichbaren Gruppen, wie Rheumapatienten oder nach Transplantationen konnten keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Erkrankung nach einer durchgeführten Impfung gefunden werden (Schattner 2005).

Durch strenge Überprüfungen und Qualitätssicherungen von Forschungszentren wie dem Paul-Ehrlich-Institut gelten Impfungen heutzutage als sicher (Hutt und Kirch 2009). Allgemein sind die heute verwendeten Impfstoffe zudem gut verträglich, nach Impfungen auftretende schwere Arzneimittelwirkungen stellen eine extreme Seltenheit dar (STIKO 2010). Trotz dieser Tatsachen stehen 40 (24,8%) Patienten wegen der Angst vor möglichen Nebenwirkungen Schutzimpfungen kritisch gegenüber, dies entspricht Befragungsergebnissen vorangegangener Studien (Melmed et al. 2006, Teich et al. 2011). Die Patienten sollten dahingehend sensibilisiert werden, dass andere Erkrankungen trotz zeitgleichen Auftretens keine Verbindung mit der durchgeführten Impfung haben und damit auch keine Nebenwirkung darstellen müssen.

Die Befürchtung, eine Schutzimpfung wirke unter immunsuppressiver Therapie nicht, wurde von 5% der Studienteilnehmer geäußert. Aktuell liegen zu dieser Annahme gegenteilige

Studienergebnisse vor. Zum einen konnte eine adäquate Immunantwort unter Immunsuppressionstherapie nach Influenzaimpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis festgestellt werden (Fomin et al. 2006), zum anderen wurde in einer Studie mit vergleichbarem Patientenkontext bereits einige Jahre zuvor, der Aufbau eines Hepatitis-B-Schutzes unter Langzeitimmunsuppression im Vergleich mit einer gesunden Gruppe als nicht angemessen bewertet (Elkayam et al. 2002). Untersuchungen von Melmed et al. konnten unter Immunsuppressionstherapie lediglich eine reduzierte Bildung von Antikörpern bei der Pneumokokkenimpfung bestätigen (Melmed et al. 2010). Die Befürchtungen, Schutzimpfungen unter Immunsuppressionstherapie seien nicht so wirksam, sind damit nicht ganz unbegründet, zudem ist der Impferfolg auf Grund der bestehenden Immundefizienz nicht immer erreichbar und zudem schwer nachweisbar (STIKO 2005, Dalpke 2009).

Einschätzung durch die Patienten

In Widerspruch zu einer hohen Patientenanzahl, die sich ausreichend geschützt fühlt und denen ihr erhöhtes Infektionsrisiko bewusst ist, steht die Aufdeckung lückenhafter Impfnachweise durch die vorliegende Arbeit. Der Rückgang impfpräventabler Erkrankungen (Wahle 2009) ist erfreulich, birgt jedoch die Gefahr, dass die Aufmerksamkeit für die Aufrechterhaltung eines allgemeinen Impfschutzes mit den dafür notwendigen Impfungen in der Bevölkerung sinkt. Zudem scheinen reale oder befürchtete Impfrisiken dadurch stärker wahrgenommen zu werden (Poethko-Müller und Schmitz 2013).

Der große Anteil an Patienten, der sich vollständig geschützt fühlt, spiegelt dabei besonders die Fehlwahrnehmung der Studienteilnehmer wider. Von den 161 Befragten gaben 129 (80,1%) an, ihrer Meinung nach ausreichend geimpft zu sein. Die Beantwortung der Frage bezog sich auf alle Impfungen und damit auf einen ganzheitlichen Impfschutz. Die subjektive Einschätzung der Patienten wich dabei bei allen registrierten Impfungen vom tatsächlichen Impfstatus ab, denn diese 129 Patienten wiesen wie das gesamte untersuchte Kollektiv Impfdefizite auf. Die Hälfte war nicht vor der saisonalen Grippe, 84 (65,1%) Patienten nicht gegen Hepatitis B bzw. 79% nicht gegen Pneumokokken geschützt. 15 (11,6%) von ihnen hatten in den vergangenen 10 Jahren keine Tetanusimpfung erhalten, 20 (15,5%) waren nicht gegen Diphtherie geimpft, doppelt so viele nicht vor Varizellen geschützt. Es ist davon auszugehen, dass dieser Teil der Patienten mit der Annahme eines ausreichenden Impfschutzes keine Notwendigkeit in einer Kontrolle ihrer Impfnachweise sieht.

In Anbetracht dieser Zahlen sollten die Patienten jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine alleinige Grundimmunisierung im Säuglings- und Kindesalter keinen lebenslangen Schutz mit sich bringt und Auffrischungen nicht nur allgemein empfohlen, sondern auch wahrgenommen werden sollten.

Dabei ist davon auszugehen, dass das Erreichen und Erhalten hoher Impfquoten die Basis für eine andauernde Immunität der Gesamtbevölkerung ist und somit auch Personen, die zu jung oder zu alt für die entsprechende Impfung sind, oder deren Immunisierung wie bei CED-Patienten während der Therapie teilweise kontraindiziert ist, trotzdem wirkungsvoll gegen eine Infektion geschützt sind (Poethko-Müller und Schmitz 2013).

76 Studienteilnehmer sahen in Verbindung mit der CED-Erkrankung ein erhöhtes Infektionsrisiko, dennoch bewog sie dieses nicht zu einer erhöhten Impfbeteiligung. 65% dieser Patienten haben trotz richtiger Risikoeinschätzung keinen HBV-Schutz, sind nicht gegen Hepatitis A und FSME geimpft. 12 (15,8%) bzw. 13 (17,1%) Patienten haben keinen Schutz vor Tetanus und Diphtherie. Trotz der Einsicht, auf Grund der Erkrankung und eingenommenen Therapie einfacher an Infektionen zu erkranken, war die Hälfte nicht gegen die saisonale Grippe, 62 (81,6%) der 76 Studienteilnehmer nicht gegen Pneumokokken geimpft. Eine Stärkung der großteils richtigen Risikowahrnehmung zur Verminderung der Diskrepanz zwischen Einschätzung des eigenen und tatsächlichen Impfschutzes scheint von zentraler Bedeutung zu sein.

Verantwortung des Arztes

Bei der Recherche zum Impfstatus der in Deutschland lebenden Bevölkerung fallen die unzureichenden Daten zum aktuellen Immun- und Impfstatus gerade Jugendlicher oder Erwachsener auf (Poggensee et al. 2009). In der Literatur wird in diesem Zusammenhang eine „unvollständige Informationslage“ beschrieben (Wahle 2009), die die Aufstellung und konsequente Durchsetzung von Impfprogrammen erschwert. Ein Grund dafür könnte eine fehlende zentrale Dokumentation der durchgeführten Impfungen sein, die nicht nur Aussagen zum Impfstand einzelner Teilkollektive ermöglichen würde.

In einem regionalen Versorgungsforschungsprojekt mit 203 CED-Patienten konnten nur 83% ein Impfdokument vorweisen (Teich et al. 2011). Patienten ohne Impfausweis wurden zwar von der vorliegenden Studie ausgeschlossen, trotzdem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass 17 in Jena registrierte CED-Patienten, die um die Teilnahme gebeten wurden, im Erhebungszeitraum nicht über ein gültiges Impfdokument verfügten. Nicht nur in Anbetracht einer reduzierten Infektionsabwehr sind diese Zahlen unbedingt zu vermeiden.

Den Kern der Problematik stellt unter anderem das Nichtvorhandensein einer Impfpflicht in Deutschland dar. Aus diesem Grund kommt dem behandelnden Arzt in der Umsetzung der Empfehlungen eine große Bedeutung zu.

In einer vergleichbaren Studie von Yeung et al. mit 167 Patienten, behandelt von 43 Gastroenterologen, erfolgte eine Analyse hinsichtlich der Haltung gegenüber Impfungen, dem Wissensstand und der Umsetzung bestehender Empfehlungen im Praxisalltag. Lediglich 14% der Gastroenterologen hatten sich im Laufe der Behandlung ihrer Patienten über deren Impfstatus informiert, zudem fühlte sich die Mehrheit der Patienten unzureichend über diese Thematik aufgeklärt. 20% der Gastroenterologen gaben an, nicht zu wissen, wie wichtig die Komplettierung des Impfstatus für ihre CED-Patienten vor dem Einsatz der immunsupprimierenden Therapie sei (Yeung et al. 2012).

Eine weitere Studie bestätigte die aufgezeigten Defizite bei der Wachsamkeit gegenüber fehlenden Impfungen, hier gab nur die Hälfte der Gastroenterologen an, ihre Patienten im Rahmen der Therapie nach Impfdokumenten gefragt zu haben (Wasan et al. 2011). Bei den ebenfalls mittels Immunsuppressiva behandelbaren rheumatologischen Erkrankungen konnten zudem auch Fehleinschätzungen bei der Umsetzung von Impfprogrammen unter Immunsuppressionstherapie aufgedeckt werden. So gab die Hälfte der behandelnden Ärzte an, eine MTX-Therapie nicht als Kontraindikation für eine MMR-Impfung zu sehen (Minden et al. 2007).

Das sind vermeidbare Entwicklungen, die gleichzeitig eine Erklärung für die von den Patienten geäußerte fehlende Informationslage bieten. Die vorliegende Studie zeigte, dass sich 17 (10,6%) Patienten unzureichend aufgeklärt fühlten, 13 (8,1%) gaben sogar an, dass ihnen ihr Hausarzt von einer Impfung abriet. Hier könnte bei der Arbeit aller in die Behandlung involvierten Ärzte ein Ansatzpunkt für die Erhöhung der Impfabzeptanz gefunden sein. Auch außerhalb des Bereichs der Gastroenterologie sollte jedem Facharzt bewusst sein, dass eine entzündliche Darmerkrankung mit begleitender immunsupprimierender Therapie die Durchführung eines Impfprogramms zwar limitiert, aber nicht gänzlich ausschließt. Zudem stellen lückenhafte oder fehlende Impfdokumente keinen Grund dar, die fehlenden Impfungen nicht nachzuholen oder eine Grundimmunisierung zu beginnen (STIKO 2010).

Die tendenziell höheren Impfquoten bei Patienten aus Jena im Vergleich zu vorangegangenen Studienergebnissen könnten bereits Hinweise auf die Durchsetzung bestehender Impfprogramme und Erhöhung der Wachsamkeit bei dieser Risikogruppe sein.

Selbstkritische Aufarbeitung der Studie

Der Ausschluss von Patienten ohne Impfausweis wäre als möglicher Nachteil der Studie herauszustellen. Dieses Ausschlusskriterium könnte die Daten besser darstellen, als sie wären, wenn diesen Patienten ein mangelnder Impfstatus zugeordnet worden wäre.

Weiter wird die Interpretation der Analyse durch die hohe Anzahl derjenigen Patienten limitiert, deren Daten als „unbekannt“ eingepflegt werden mussten. Es schien sinnvoll, den Ausschluss der Patienten ohne Ausweise vorzunehmen, da ihr kompletter Impfstatus nicht einschätzbar und damit unbekannt war. Leider konnte im Rahmen der Studie so auch nicht der Grund für die fehlende Impfdokumentation eruiert werden. Die fast ausschließlich auf dem Impfpass basierenden Erhebungen machen auch eine Unterschätzung der Impfquote möglich. Impfungen, die im Fragebogen selbst berichtet wurden, bezogen sich nur auf die Impfung gegen die saisonale Grippe und die Windpocken. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Bewertung des Impfstatus erwachsener Personen durch verlorene oder lediglich vorhandene Folgedokumente sowie die nicht direkt im Impfausweis verzeichneten Impfungen (nur beim Hausarzt oder Krankenhaus) erschwert und der Arzt damit auf eine zusätzliche Information durch den Patienten angewiesen ist.

Der Vergleich mit der gesunden Bevölkerung konnte nur mit erhobenen Daten des Robert-Koch-Institutes erfolgen, denn im Rahmen dieser Studie wurde eine solche Gegenüberstellung mit einer gesunden Kontrollgruppe nicht angestrebt. Im Vordergrund stand der Überblick über die Impfquoten der Risikopatienten mit und ohne Immunsuppressionstherapie. Aus diesem Grund erfolgte auch keine Zuordnung zu Herkunft und sozioökonomischen Gruppen.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt der Einschluss von Patienten dar, die sich im Rahmen ihrer Erkrankung einer Operation unterzogen. Eine solche Maßnahme könnte bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine Heilung bedeuten und der Grund für eine fehlende immunmodulierende Therapie sein. Damit blieb die Zuordnung zu einer Risikogruppe mit noch höherer Infektionsgefahr durch die medikamentöse Behandlung vor der Operation aus.

Trotz der Aufklärung über eine nicht anonymisierte Studienbeteiligung war die Teilnahme von 161 Patienten, die gleichzeitig damit ein Interesse an ihrem Impfstatus zeigten, sehr erfreulich, auch wenn die Zahl der Patienten unter Berücksichtigung der Aufteilung in verschiedene Gruppen doch zu niedrig scheint.

Inwieweit die Daten letztlich von den behandelnden Ärzten genutzt wurden, bzw. wie häufig eine gewünschte Aufklärung der Patienten erfolgte, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt. Die Ergebnisse ließen jedoch die Erstellung eines kurzen Dokumentationsblattes über den Impfstatus zu, welches in der Akte abgeheftet wird und einen raschen Überblick erlaubt.

6. Schlussfolgerungen

Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung sind bei einer immunsuppressiven Therapie prädisponiert, an Infektionen zu erkranken. Die ausgewerteten Daten der vorliegenden Studie bewiesen jedoch Mängel im Impfstatus der an CED leidenden Patienten. Auf Grund der Ergebnisse dieser Studie ist das ältere Patientenkontinuum als gesonderte Risikogruppe unter den CED-Patienten zu werten und bedarf zusätzlicher Aufmerksamkeit bei der Durchsetzung von Impfprogrammen. Diese Patienten werden zum Teil zusätzlich immunsupprimiert behandelt, sie weisen trotz schwächeren Immunsystems durch ein höheres Alter die größten Impflücken auf, verfügen häufig nicht über entsprechend dokumentierte Impfnachweise.

Reisende Patienten konnten sich nur bei den Impfungen gegen Hepatitis A und B geschützt zeigen als nichtreisende. Bei bevorstehenden Auslandsaufenthalten oder bestehenden Risikofaktoren ist daher eine zusätzliche Beratung anzustreben. Das Bewusstsein einer erhöhten Infektionsgefahr bei verminderter Immunabwehr durch die CED-Erkrankung unter immunsuppressiver Therapie spiegelt sich nicht in einer erhöhten Impfbereitschaft wider.

Wie die Studie zeigt, scheinen die Bedenken vor einer Impfung bedeutsamer zu sein als die Angst, auf Grund einer fehlenden Immunisierung zu erkranken. Als Hauptargumente wurden ein nicht intaktes Immunsystem und mögliche Nebenwirkungen genannt. Aus den Patienten, die sich schlecht aufgeklärt fühlten und denen ihr Hausarzt von einer Impfung abriet, ist zu schließen, dass eine erhöhte Impfbereitschaft und -akzeptanz besonders durch eine verbesserte Aufklärung zu erreichen ist. Da für viele Patienten der Hausarzt eine wichtige Ansprechperson darstellt, sollte gerade dieser Arztbesuch zur Überprüfung des Impfschutzes, zur Ausräumung von Vorbehalten und Auffrischung von Impfungen genutzt werden.

Da im Regelfall hier die erstmalige Verschreibung der immunsuppressiven Therapie erfolgt, sollte auch bei Aufnahme der Patienten in die gastroenterologische Ambulanz der Impfstatus der Patienten erfragt, auf Impflücken und die Wichtigkeit deren Schließung in Bezug auf die bestehende Erkrankung hingewiesen werden. Als Grundlage dafür stehen allen behandelnden Ärzten die durchgehend aktualisierten Impfempfehlungen der STIKO zur Verfügung.

Das Thema „Impfungen“ sollte neben Therapieoptionen und Anpassung der Lebensweise an die Erkrankung ein wichtiger Baustein im Aufklärungsgespräch werden. In diesem Zusammenhang wäre der Impfausweis durch eine serologische Titerbestimmung spezifischer Antikörper in seiner Aussagekraft ergänzbar. Einer weiteren Vergrößerung von Impflücken durch Unkenntnis, Fehlinformation oder Vergessen sei nach der Schaffung dieses Überblicks aktiv entgegenzuwirken.

Einfache Darstellungen der Impfschemata und Broschüren zur Aufklärung über Möglichkeiten und Grenzen von Impfungen bei einer CED-Erkrankung könnten die Arbeit der Ärzte hilfreich unterstützen. Letztendlich zeigte die Bearbeitung des Themas, dass das Bewusstsein für die Wichtigkeit von Impfungen für CED-Patienten umfangreich besteht, andererseits werden weiterhin zielgruppenspezifische Daten zur Beurteilung der in der Praxis umgesetzten theoretischen Überlegungen benötigt werden.

Aus den erhobenen Daten lässt sich in Bezug zu den aufgestellten Hypothesen schlussfolgernd zusammenfassen, dass

- 1. der Impfstatus der CED-Patienten aus Jena sich tendenziell besser darstellte als bei vergleichbaren Studien, er aber nicht den Vorgaben der ständigen Impfkommision entspricht.**
- 2. sich für einzelne Impfungen eine bestimmte Verteilung der Altersgruppen zeigt, jedoch kein signifikanter Unterschied bei den Impfquoten von immunsupprimierten und nicht immunsupprimierten Patienten besteht.**
- 3. Auslandsaufenthalte und bestehende Risikofaktoren immer einer zusätzlichen Beratung bedürfen.**
- 4. eine Vielzahl von Bedenken gegen Schutzimpfungen bestehen, am häufigsten ein nicht intaktes Immunsystem und gefürchtete Nebenwirkungen genannt wurden.**
- 5. Widersprüche in der Wahrnehmung der eigenen Erkrankung als Risikofaktor für Infektionen, der Einschätzung des persönlichen Schutzes und dem tatsächlichen Impfstatus besteht**

und zusätzlich
- 6. Ansätze zur Steigerung der Akzeptanz und Bereitschaft für eine Impfung in der Aufklärungsarbeit des behandelnden Arztes und Erreichung einer stabilen Datenlage zum Impfstatus liegen.**

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

Aberra F, Lewis J, Hass D, Rombeau J, Osborne B, Lichtenstein G. 2003. Corticosteroids and Immunomodulators: Postoperative Infectious Complication Risk in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology*, 125:320-327.

Aberra FN, Lichtenstein GR. 2005. Methods to Avoid Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11 (7):685-695.

Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson E. 2005. Infectious Complications of Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists. *International Journal of Dermatology*, 44:443-448.

Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, Panagopoulos G, Ofer A, Tamas E, Kotsali P, Vele O. 2006. Abnormalities of Uterine Cervix in Women with Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 12:6167-6171.

Blumberg RS. 2009. Inflammation in the Intestinal Tract: Pathogenesis and Treatment. *Dig Dis* 27:455-464.

Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, Buchan I, Matteson E, Montori V. 2006. Anti-TNF Antibody Therapie in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Seious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trails. *JAMA*, 295:2275-2285.

Booy R, Meeren O, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet J. 2010. A Decennial Booster Dose of Reduced Antigen Content Diphtheroa, Tetanus, Acelluar Pertussis Vaccine (Boostrix™) is Immunogenic and Well Tolerated in Adults. *Vaccine*, 29 (1):45-50.

Carrera E, Manzano R, Garrido E. 2013. Efficacy of Vaccination in Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (9):1349-1353.

Casellas F, Rodrigo L, Nino P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada J. 2007. Sustained Improvement of Health-related Quality of Life in Crohn's Disease Patients Treated with Infliximab and Azathioprine for 4 Years. *Inflammatory Bowel Disease*, 13:1395-1400.

Dalpke AH. 2009. Immunologische Rationalen von Impfungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134:61-64.

Damergis J, Chee K, Amitei A. 2010. Otogenic Pneumococcal Meningitis with Pneumocephalus. *The Journal of Emergency Medicine*, 39:109-112.

Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger K. 2009. Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie*, 63:329-334.

Dignass A, Preiß JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. 2011. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49:1276-1341.

Duchmann R. 2009. Klinik der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten

Erkrankungen (ohne Karzinome). In: J H, Kroesen A, B K, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme, 94-100.

Elkayam O, Yaron M, Caspi D. 2002. Safety And Efficacy of Vaccination Against Hepatitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 61.

Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver J. 2004. Chronic Hepatitis B Reactivation Following Infliximab Therapy in Crohn`s Disease Patients: Need for Primary Prophylaxis. *Gut*, 53:1363-1365.

Feagan B, Panaccione R, Sanddorn W, D`Haens G, Schreiber S, Rutgeerts P, Loftus E, Lomax K, Yu A, Wu E, Chao J, Mulani P. 2008. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence Of Hospitalization And Surgery in Crohn`s Disease: Results From the CHARM Study. *Gastroenterology*, 135:1493-1499.

Fomin I, Caspi D, Levi V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, Levartovsky D, Litinsky I, Kaufmann I, Wigler I, Mendelson E, Elkayam O. 2006. Vaccination Against Influenza in Rheumatoid Arthritis: The Effect of Disease Modifying Drugs, Including TNF Alpha Blockers. *Ann Rheum Dis*, 65 (2):191-194.

Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba Y, Fujiyama Y. 2003. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 52:65-70.

Gelinck L, Bijl Avd, Beyer W. 2008. The Effect of Antitumor Necrosis Factor Alpha Treatment on the Antibody Response to Influenza Vaccination. *Ann Rheum Dis*, 67:713-716.

Glaeske G, Schicktanz C, Jahnsen K 2013. 23.12.2013. BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010 www.presse.barmer-gek.de.

Goethe 2014. 25.01.2014. Wilhelm Meisters Wanderjahre III
www.gutzitiert.de/zitat_autor_johann_wolfgang_von_goethe_thema_wissen_zitat_22324.html.

Göke M. 2009. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. In: Hoffmann J, Kroesen A, Klump B, Hrsg. Klinik der Colitis ulcerosa. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme, 82-85.

Grubeck-Loebenstein B. 2010. Fading Immune Protection in Old Age: Vaccination in the Elderly. *Journal of Comparative Pathology*, 142 (1):116-119.

Gupta G, Lautenbach E, Lewis J. 2006. Incidence and Risk Factors For Herpes Zoster Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*.

Hahn J-M, Diener H, Dollinger M, Hellmich B, Jelinek T, Klingmüller D, Kohlhäufel M, Olbricht C, Schöndube D, Simonis G, Ziegenfuß T. 2013. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED). Checkliste Innere Medizin Stuttgart: Thieme, 392-398.

Hanauer S. 2006. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*, 12 (1):3-9.

- Herrlinger K Wirksamkeit und Grenzen biologischer Therapieformen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen-Update 2013
www.dr.falkpharma.de/uploads/tx_tocme2/FGK_1_13_Herrlinger.pdf.
- Holländer G, Barthlott T, Keller M, Krenger W, Piali L. 2006. Spezielle Aspekte des Immunsystems. In: Holländer GA, Hrsg. Immunologie Grundlagen für Klinik und Praxis. Erste Aufl. München Jena: Elsevier Urban & Fischer, 229-249.
- Holtmann M, Neurath M. 2009. Intestinales Immunsystem. In: Hoffmann J, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 32-53.
- Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel J-F, Sahbatou M, Thomas G. 2001. Association of NOD2 Leucine-rich Repeat Variants with Susceptibility to Crohn's Disease. *Nature Reviews Immunology*, 411:599-603.
- Hutt HJ, Kirch W. 2009. Impfungen: Strategien und Verständnis. *Deutsches Medizinisches Wochenschriften*, 134:60.
- Jilg W. 2010. Schutzimpfungen gegen Virusinfektionen. In: Doerr HW, Gerlich WH, Hrsg. Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme, 136-145.
- Jong E, Freedman D 2013. 25.12.2013. The Immunocompromised Traveler
<http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-8/immunocompromised-traveler.aspx>.
- Jong E, Freedman D 25.12.2013. Immuncompromised travelers
wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-8advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers.html.
- Kane S, Khatibi B, Reddy D. 2008. Higher Incidence of Abnormal Pap Smears in Women with Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 103:631-636.
- Keane J, Gershon S, Wise R. 2001. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor Alpha-Neutralizing Agent. *The New England Journal of Medicine*, 345:1098-1104.
- Kucharitz T. 2009. Intestinale Barriere. In: Hoffmann J, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme, 54-63.
- Kucharzik T. 2012. Morbus Crohn - Ätiologie und Pathogenese. In: Messmann H, Hrsg. Klinische Gastroenterologie- Das Buch für Fort- und Weiterbildung Stuttgart: Thieme, 372.
- Leung V, Nguyen M, Bush T. 2004. Disseminated Primary Varicella after Initiation of Infliximab for Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 99:2503-2504.

Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. 2006. Serious Infections and Mortality in Association with Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4:621-630.

López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Sánchez-Tembleque MD. 2013. Hepatitis B and Inflammatory Bowel Disease: Role of Antiviral Prophylaxis. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (9):1342-1348.

Lu Y, Jacobson D, Bousvaros A. 2009. Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15 (9):1417-1423.

Lütke A. 2011. Entzündliche Darmkrankheiten. In: Labenz J, Hrsg. *Darmgesundheit - Ein Leitfaden für die Praxis*. Stuttgart: Thieme, 53-59.

Mahid S, Minor K, Soto R, Hornung C, Galandiuk S. 2006. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Metaanalysis. *Self Nonself*, 1 (4):299.

Mamula P, Markowitz J, Piccoli D, Klimov A, Coehen L, Baldassano R. 2007. Immune Response to Influenza Vaccine in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5:851-856.

Manns M. 2011. Magen-, Darm- und Lebererkrankungen. In: Wehling M, Hrsg. *Pharmakologie*. Stuttgart: Thieme, 212-216.

Melmed G. 2008. TNF Blockers and Immunomodulators Impair Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 134.

Melmed G, Agarwal N, Frenck R, Ippoliti A, Ibanez P, Papadakis K, Simpson P, Barolet-Garcia C, Ward J, Targan S, Vasiliauskas E. 2010. Immunosuppression Impairs Response to Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 105:148-154.

Melmed GY. 2009. Vaccination Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Immunomodulators and Biologics. *Inflamm Bowel Dis*, 15.

Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenck RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. 2006. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at Risk for Vaccine-Preventable Illnesses. *The American Journal of Gastroenterology*, 101:1834-1840.

Minden K, Niewerth M, Borte M, Singendonk W, Haas J. 2007. Impfungen bei rheumatologischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. *Rheumatology*, 66:111-120.

Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielson O, Sorensen T, Binder V. 1991. Familial Occurrence of Inflammatory Disease. *N Engl J Med*, 324:84-88.

Ott C, Obermeier F, Taksas A, Bokhof B, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. 2006. Inzidenz von CED in der Oberpfalz – Erste Ergebnisse zwei Jahre nach Aufbau einer bevölkerungsbezogenen Kohorte. *Gastroenterology*, 44:23.

Pache I, Rogler G, Felley C. 2009. TNF-alpha Blockers in Inflammatory Bowel Diseases: Practical Consensus Recommendations and a User's Guide. Swiss Medical Weekly, 139 (19-20):278-287.

Pham T, Claudepierre P, Deprez X. 2005. Anti-TNF Alpha Therapy and Safety Monitoring. Clinical Tool Guide Elaborated By the Club Rhumatismes in Inflammations (CRI), Section of the French Society of Rheumatology. Joint Bone Spine, 72:1-58.

Poethko-Müller C, Schmitz R. 2013. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 5-6:845-856.

Poggensee G, Reuss A, Reiter S, Siedler A. 2009. Überblick und Bewertung der verfügbaren Datenquellen zur Inzidenz impfpräventabler Krankheiten, zum Durchimpfungsgrad und zum Immunstatus in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 52:1019-1028.

Quast U, Arndt U. 2009. Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen- eine Übersicht. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 134:77-81.

Rahier J-F, Moutschen M, VanGompel A, VanRanst M, Louis E, Segaert S, Masson P, Keyser FD. 2010. Vaccinations in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Rheumatology, 49:1815-1827.

Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, Munter PD, G. D'Haens, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Giladi M, Kaser A, Lémann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunter M, Stange EF, Tilg H, VanAssche G, Viget N, Vucelic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis SPL, Colombel JF, (ECCO) obotECsaCO. 2009. European Evidence-based Consensus on the Prevention, Diagnosis and Management of Opportunistic Infections in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Chron's and Colitis, 3:1-46.

Ritz M, Jost R. 2001. Severe Pneumococcal Pneumonia Following Treatment With Infliximab for Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis, 7:327.

RKI. 2011. Diphtherie: Erkrankung durch toxisches Corynebacterium ulcerans nach Katzenkontakt - Fallbericht. Epidemiologisches Bulletin, 27:245-252.

RKI. 2012. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011 Berlin:

RKI 2013. 28.12.2013. Hepatitis B RKI-Ratgeber für Ärzte
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html.

RKI 2013. 30.11.2013. Varizellen (Windpocken), Herpes zoster (Gürtelrose): RKI-Ratgeber für Ärzte
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html.

- Rösch W. 2009. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). Duale Reihe Innere Medizin. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme, 539-548.
- Sánchez-Tembleque MD, Corella C, Pérez-Calle JL. 2013. Vaccines and Recommendations for Their Use in Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (9):1354-1358.
- Sands B, Cuffari C, Katz J. 2004. Guidelines for Immunization in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10:677-692.
- Schattner A. 2005. Consequence Or Coincidence? The Occurrence, Pathogenesis and Significance of Autoimmune Manifestations after Viral Vaccines. *Vaccine*, 23:3876-3886.
- Siegrist C, Aspinall R. 2009. B-cell Response to Vaccination at the Extremes of Age. *Nature Reviews Immunology*, 9 (3):185-194.
- Stallmach A, Hagel S, Bruns T. 2010. Adverse Effects of Biologics Used for Treating IBD. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24:167-182.
- STIKO. 2005. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz Sonderdruck des Robert-Koch-Instituts. *Epidemiologisches Bulletin* 158-166.
- STIKO. 2009. Impfung gegen HPV - Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiologisches Bulletin*, 32:319-328.
- STIKO. 2010. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI /Stand: Juli 2010. *Epidemiologisches Bulletin*, 30:279-298.
- Stuck A, Minder C, Frey F. 1989. Risk Of Infectious Complications In Patients Taking Glucocorticosteroids. *Reviews of Infectious Diseases*, 11:954-963.
- Targan S, Karp L. 2005. Defects in Mucosal Immunity Leading to Ulcerative Colitis. *Immunological Reviews*, 206:296-305.
- Teich N, Klugmann T, Schiefke I. 2012. Impfungen bei chronisch entzündlichen Leber- und Darmerkrankungen Falk Foundation.
- Teich N, Klugmann T, Tiedemann A, Holler B, Mössner J, Liebetrau A, Schiefke I. 2011. Impfschutz bei Immunsupprimierten: Ergebnisse eines regionalen Versorgungsforschungsprojekts. *Deutsches Ärzteblatt*, 108:105-111.
- Thompson N, Driscoll R, Pounder R, Wakefield A. 1996. Genetics versus Environment in Inflammatory Bowel Disease - Results of a British Twin Study. *BMJ*, 312:95-96.
- Tiede I, Fritz G, Strand S. 2003. CD28-dependent Rac1 Activation is the Molecular Target of Azathioprine in Primary Human CD4+ T Lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 111:1133-1145.
- Toruner M, Loftus E, Harmsen W, Zinsmeister A, Orenstein R, Sandorn W, Colombel J, Egan L. 2008. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 134:929-936.

Vamadevan A, Fukata M, Arnold E, Thomas L, Hsu D, Abreu M. 2010. Regulation of Toll-like Receptor 4 - Associated MD-2 in Intestinal Epithelial Cells: A Comprehensive Analysis. *Innate Immun*, 16:93-103.

Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel J. 2008. Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Prevention and Diagnosis. *Gut*, 57:549-558.

Vonkeman H, tenNapel C, Rasker H. 2004. Disseminated Primary Varicella Infection During Infliximab Treatment. *Rheumatology*, 31:2517-2518.

Wahle K. 2009. Aufgabe und Verantwortung des Hausarztes bei der Impfkontrolle. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134:65-70.

Wasan SK, Coucos J, Farraye FA. 2011. Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient: Deficiencies In Gastroenterologists Knowledge. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17:2536-2540.

Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. 2010. A Practical Guide to Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient. *The American Journal of Gastroenterology*:1-7.

Weismüller J. 2011. Impfungen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unter immunsuppressiver Therapie: Praxisorientierte Empfehlungen. *Verdauungskrankheiten*, 4 (29):214-226.

Wendelboe A, VanRie A, Salmaso S, Englund J. 2005. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24:58-61.

WHO 2013. 06.07.2013. International Travel and Health Interactive <http://apps.who.int/ithmap/>.

Wilckens V, Kannengießer K, Hoxhold K, Frenkel C, Kucharzik T, Maaser C. 2011. The Immunization Status of Patients with IBD is Alarmingly Poor Before the Introduction of Specific Guidelines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46:855-861.

Wortberg S, Walter D, Knesebeck M, Reiter S. 2009. Physicians as Key Communicators of the Influenza Vaccination for the Elderly, Patients with Chronic Conditions, and Health Care Workers. Results of a Nationwide Survey in the Context of the National Influenza vaccination campaign. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 52:945-952.

Yeung J, Goodmann K, Fedorak R. 2012. Inadequate Knowledge of Immunization Guidelines: A Missed Opportunity for Preventing Infection in Immunocompromised IBD Patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18:34-40.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Therapievorschläge für Morbus Crohn (Lütke 2011).....	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Therapievorschläge für Colitis ulcerosa (Lütke 2011).....	13
Abbildung 3: Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	21
Abbildung 4: Verteilung der Diagnosen im Gesamtkollektiv.....	22
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung unter Patienten mit Morbus Crohn	23
Abbildung 6: Geschlechtsverteilung unter Patienten mit Colitis ulcerosa.....	23
Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit Morbus Crohn	24
Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten mit Colitis ulcerosa	24
Abbildung 9: Verteilung der immunsuppressiva Therapie	36
Abbildung 10: Medikation der letzten 12 Monate (kumulative Daten)	37
Abbildung 11: Vergleich der Impfquoten von Reisenden und Nichtreisenden	39
 Tabelle 1: Impfungen, die vor Beginn einer Immunsuppressionstherapie erfolgen sollten	17
Tabelle 2: Impfungen, die während einer Immunsuppressionstherapie empfohlen sind	18
Tabelle 3: Reiseimpfungen für immunkompromittierte Patienten.....	18
Tabelle 4: Quellen zur Festlegung des Impfstatus aller evaluierten Impfungen.....	27
Tabelle 5: Nachweis von nach STIKO allgemein empfohlenen Impfungen sowie von Reise- und Indikationsimpfungen (n=161).....	28
Tabelle 6: Nachweis des Impfschutzes im Gesamtkollektiv von 161 Patienten.....	30
Tabelle 7: Darstellung der Impfquote anhand der medikamentösen Therapie (in %)	30
Tabelle 8: Darstellung der Impfquote anhand der Altersverteilung (in %).....	31
Tabelle 9: Vergleich der Patienten mit Impfschutz, die Anti-TNF- α -Antikörper nehmen und Patienten mit bestehendem Impfschutz ohne Immunsuppressionstherapie	35
Tabelle 10: Patientenverteilung nach Alter und Medikation (kumulative Daten)	38
Tabelle 11: Vorbehalte gegen die Durchführung von Schutzimpfungen.....	42

9. Anhang

9.1. Fragebogen



Universitätsklinikum Jena

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Universitätsklinikum Jena · Klinik Innere Medizin II · Postfach · 07740 Jena

Name, Nachname
Straße
PLZ Ort

Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie

Direktor: Professor Dr. med. A. Hochhaus

Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie

Direktor: Professor Dr. med. A. Stallmach

Abteilung Palliativmedizin

Chefärzte:

PD Dr. U. Wedding und PD Dr. W. Meißner

Epidemiologische Untersuchung zum Impfstatus von Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) im Universitätsklinikum Jena – Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wie Sie sicherlich wissen, beschäftigen wir uns intensiv mit den Ursachen und Folgen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED), um Sie optimal betreuen und behandeln zu können. Damit dies auch in Zukunft gewährleistet bleibt, untersuchen wir immer neue Teilaspekte dieser Krankheit und sind sehr an ihrer Mitarbeit interessiert. Im Rahmen einer Befragung möchten wir den Impfstatus von unseren Patienten erfassen. Dies erscheint uns sehr wichtig, da eine Vielzahl potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen durch Schutzimpfungen vermieden werden können. Der klinische Alltag zeigt jedoch, dass viele Menschen nur unzureichend geimpft sind. Vor allem Patienten mit einer immunsuppressiven Medikation, d.h. Medikamente die das Immunsystem unterdrücken, sind sehr gefährdet schwere Infektionen zu bekommen. Deshalb würden wir Sie bitten den nachfolgenden Fragebogen auszufüllen und beim nächsten Termin in unserer Ambulanz abzugeben. Ebenfalls würden wir Sie bitten Ihren Impfausweis mitzubringen, sodass wir Ihren persönlichen Impfstatus erfassen können.

WICHTIG: Nur wenn Sie sowohl Fragebogen als auch den Impfausweis mitbringen, können wir Ihre Daten auswerten.

Sie gehen mit der Abgabe des Fragebogens keinerlei Verpflichtungen ein und Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt, ebenso verhält es sich mit Ihrem Impfausweis, den wir zur Auswertung kopieren werden. Durch Nichtteilnahme an der Befragung entstehen Ihnen keinerlei Nachteile im Rahmen der Behandlung am Universitätsklinikum Jena. Durch Teilnahme können wir jedoch Ihren individuellen Impfschutz ermitteln und Ihnen mitteilen, welche Impfungen Sie noch wahrnehmen sollten. Sie können jedoch auch unabhängig von einer Teilnahme an der Befragung Ihren Impfausweis zum nächsten Termin mitbringen um Ihren aktuellen Impfstatus überprüfen lassen. Nach Abschluss der Studie werden Ihre Unterlagen datenschutzgerecht vernichtet. Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie, dass Sie mit der wissenschaftlichen Auswertung in anonymisierter Form einverstanden sind.

Ort, Datum, Unterschrift

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00

Internet: www.uniklinikum-jena.de
Gerichtsstand Jena
Steuernummer 161 / 144 / 02978 · USt-IdNr. DE 150545777
Bankverbindung:
Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30 · Konto 221

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des öffentlichen Rechts
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Verwaltungsratsvorsitzender: Prof. Dr. Thomas Deufel
Medizinischer Vorstand und Sprecher des Klinikumsvorstands:
Prof. Dr. Klaus Höfken
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf
Kaufmännischer Vorstand:



**Universitätsklinikum
Jena**

Fragebogen

Bitte jeweils Zutreffendes ankreuzen und freie Antworten bitte in Druckbuchstaben schreiben. Vielen Dank.

1. Ihr Name: _____

2. Sie sind ☐ männlich / ☐ weiblich.

3. Ihr Alter in Jahren: _____

4. An welcher chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) sind Sie erkrankt?

☐ Morbus Crohn ☐ Colitis Ulcerosa ☐ unklare CED

5. In welchem Jahr wurde Ihre Erkrankung diagnostiziert? _____

6. Wurden Sie wegen Ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung jemals operiert?

☐ ja ☐ nein

7. Nehmen Sie aktuell oder nahmen Sie innerhalb der letzten 12 Monate eines oder mehrere der folgenden Medikamente ein? (Mehrfachnennung möglich, bitte ankreuzen)

	Ja	Nein	Innerhalb der letzten 12 Monate	Weiß nicht
Kortikosteroide (= Prednisolon, Prednison u. a.)				
Azathioprin oder 6 – Mercaptopurin oder Thioguanin (= Azafalk, Azaimmun, Colinsan, Imurek, Zytrim, Purinethol, u. a.)				
Methotrexat (= MTX, Bendatrexat, Lantarel, Metex, Neotrexat, u. a.)				
Ciclosporin (= Immunosporin, Cicloral, Sandimmun, u. a.)				
Tacrolimus (= Advagraf, Prograf, u. a.)				
TNF-Antikörper (= Humira, Remicade,)				
Studie: _____				



8. Waren Sie innerhalb der letzten 2 Jahre im Ausland, falls ja in welchem/n Land/Ländern?

- ☐ nein ☐ ja, in

9. Nachfolgend werden einige Risikofaktoren für Hepatitis B genannt, sollte einer davon auf Sie zutreffen, kreuzen Sie bitte *ja* an.

- Fernreisen
- Dialysepflichtigkeit
- Bluttransfusion oder andere Blutprodukte erhalten
- intravenöse Drogenabhängigkeit (Heroin,...)
- Arbeit als medizinisches Personal
- Tätowierung, Piercing

- ☐ ja ☐ nein

10. Hatten Sie schon die Windpocken?

- ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht

11. Nahmen Sie letzten Herbst bzw. Winter die alljährlich stattfindende Gripeschutzimpfung wahr?

- ☐ ja ☐ nein

12. Haben Sie die alljährlich stattfindende Gripeschutzimpfung jemals wahrgenommen?

- ☐ ja ☐ nein

13. Glauben Sie, ausreichend gegen die wichtigsten durch Impfung vermeidbaren Krankheiten geimpft zu sein?

- ☐ ja ☐ nein

14. Glauben Sie, dass Sie als Patient mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung besonders gefährdet sind an Krankheiten zu erkranken, die durch Impfungen vermeidbar wären?

- ☐ ja ☐ nein

15. Falls Sie die Gripeschutzimpfung oder andere empfohlene Impfungen nicht wahrgenommen haben und/oder Impfungen allgemein kritisch gegenüber stehen, kreuzen Sie bitte alle Gründe an, die Sie dazu veranlasst haben.

- ☐ Ich befürchte, dass meine Darmerkrankung schlimmer wird.
- ☐ Mein Immunsystem ist nicht intakt.
- ☐ Ich befürchte Nebenwirkungen der Impfung.
- ☐ Die Impfung würde aufgrund meiner Medikamente sowieso nicht wirken.
- ☐ Impfungen sind mir zu schmerzhaft.



**Universitätsklinikum
Jena**

- ☐ Ich bin generell gegen Impfungen.
- ☐ Die Impfung hätte zu einem zusätzlichen Arzttermin geführt.
- ☐ Es war kein Impfstoff verfügbar.
- ☐ Meine Angehörigen haben mir abgeraten.
- ☐ Mein Hausarzt oder anderer Arzt hat mir abgeraten.
- ☐ Mein Heilpraktiker hat mir abgeraten.
- ☐ Die Berichterstattung in Zeitungen/Zeitschriften hat mich verunsichert.
- ☐ Die Berichterstattung im Fernsehen hat mich verunsichert.
- ☐ Die Berichterstattung im Internet hat mich verunsichert.
- ☐ Die saisonale Grippe ist meist keine schwere Erkrankung.
- ☐ Ich fühle mich unzureichend über Impfungen aufgeklärt.
- ☐ anderes

Argument: _____

**Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme und bitte denken Sie an den Impfausweis
bei Ihrem nächsten Termin.**

9.2. Genehmigung der Ethik-Kommission



Universitätsklinikum Jena

Ethik-Kommission

Vorsitzende: Prof. Dr. med. Dagmar Barz
Geschäftsstelle: Dr. phil. Ulrike Skorsetz

Bachstraße 18
07743 Jena

Telefon 03641 93 37 70
Telefax 03641 93 37 71

E-Mail: ethikkommission@med.uni-jena.de

Jena, 10. Februar 2011

Universitätsklinikum Jena · Ethik-Kommission · Postfach · 07740 Jena

Dr. med. Stefan Hagel
KIM II / Gastroenterologie, Hepatologie,
Infektologie
UKJ

Bearbeitungsnummer: 3038-02/11

*Epidemiologische Untersuchung zum Impfstatus von Patienten mit chronisch entzündlicher
Darmerkrankung (CED) im Universitätsklinikum Jena*

Sehr geehrter Dr. Hagel,

hiermit bestätigen wir den Eingang und die Kenntnisnahme der Anzeige der o. g.
Befragungsstudie in Verbindung mit einer Auswertung routinemäßig erhobener Daten.

Es bestehen keine ethischen Bedenken.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. D. Barz
Vorsitzende
(i. A. Dr. U. Skorsetz)

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00
Internet: www.uniklinikum-jena.de
Gerichtsstand Jena
Steuernummer 161 / 144 / 02978 · USt-IdNr. DE 150545777
Bankverbindung:
Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30 · Konto 221

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des öffentlichen Rechts
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Kaufmännischer Vorstand
und Sprecher des Klinikumsvorstandes: Rudolf Kruse
Verwaltungsratsvorsitzender: Prof. Dr. Thomas Deufel
Medizinischer Vorstand: Prof. Dr. Klaus Hoffken
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf

9.3. Tabellarischer Lebenslauf



Persönliche Angaben

- o Name: Sebastian Poser
- o Geboren am 08.02.1987 in Jena
- o Anschrift: An der Elsteraue 3, 07548 Gera

Schulbildung / Studium

- o 1993 – 2005: Grundschule und Georg-Samuel-Dörffel-Gymnasium Weida, Abitur
- o 2005 – 2006: Zivildienst Kreiskrankenhaus Ronneburg
- o 2006 – 2011: Medizinstudium an der FSU Jena
- o 2011 – 2012: 1 Freisemester zur Datenerhebung im Rahmen der Promotion
- o 2012 – 2013: Praktisches Jahr
- o April/Juni 2013: 2.+ 3.Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

- o Gastroenterologie und Anästhesie: SRH Waldklinikum Gera
- o Radiologie und Nephrologie: Universitätsklinikum Jena

Praktisches Jahr

- o Chirurgie, Innere Medizin und Anästhesie im SRH-Waldklinikum Gera

Ärztliche Tätigkeit

- o 09/2013 Assistenzarzt Kardiologie, SRH-Waldklinikum Gera
- o 10/2014 Assistenzarzt Studienzentrum ,SRH-Waldklinikum Gera

Zeitlicher Rahmen der Dissertation

- o 01/2011 Annahme als Doktorand der Klinik für Innere Medizin IV, Prof. Dr. med.Stallmach
- o 01/2012 Abschluss der Datenerhebung
- o 10/2013 Abschluss der statistischen Auswertung
- o 10/2013 - 09/2014 schriftliche Auswertung und Abgabe

9.4. Danksagung

An dieser Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Stallmach und besonders Dr. Stefan Hagel für die Überlassung des Themas, die Betreuung und fachlichen Ratschläge.

Dem Personal der gastroenterologischen Ambulanz danke ich herzlich für die Hilfe bei der Datenerhebung durch die kopierten Impfdokumente.

Für die biometrische Beratung bedanke ich mich bei Frau Dr. Hoyer vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität Jena.

Meinen Eltern danke ich für alle Ermutigungen und Ratschläge zu dieser Arbeit, vor allem aber für die Ermöglichung meines Medizinstudiums und dafür, dass ich mich immer auf sie verlassen kann.

Meinem Sohn und meiner Freundin möchte ich für ihre Liebe und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.

9.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, *Sebastian Poser, geboren am 08.02.1987 in Jena*, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. A. Stallmach, Herr Dr. S. Hagel, Frau Dr. Hoyer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Gera, den 09.09.2014

Sebastian Poser, Verfasser

